

Tarceva®

Erlotinib



1. MÔ TẢ

1.1 Nhóm điều trị / dược lý

Thuốc kháng ung thư

1.2 Dạng trình bày

Tarceva viên nén bao phim 150mg

Viên nén bao phim có màu trắng cho đến vàng nhạt, tròn, hai mặt lồi, màu nhuộm chữ in trên viên thuốc tùy theo hàm lượng viên thuốc.

Hoặc viên nén bao phim có màu trắng cho đến vàng nhạt, tròn, hai mặt lồi, với hình khắc 'T150' khắc trên viên thuốc.

1.3 Đường dùng

Uống

1.4 Thông tin về chất vô trùng / có hoạt tính phóng xạ

Không phù hợp

1.5 Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất chính: erlotinib hydrochloride

✓

Một viên nén bao phim có chứa erlotinib hydrochlorid, tương ứng với 150mg erlotinib.

Thành phần tá dược

Lõi thuốc

Lactose monohydrat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Cellulose vi tinh thể	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Natri starch glycolat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Natri laurilsulfat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Magiê stearat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Bao thuốc

Hydroxypropyl cellulose	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Titan dioxide	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Marcogol 400	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật
Hydroxypropyl methylcellulose	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Tarceva được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã không đáp ứng với hóa trị liệu bước một.

Tarceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hoá trị liệu trước đó.

Ung thư tụy:

Tarceva phối hợp với gemcitabin được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không cắt bỏ được hoặc di căn.

2.2 Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 150mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy:

Liều hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 100mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn, phối hợp với gemcitabin (xem hướng dẫn sử dụng của gemcitabin cho chỉ định ung thư tụy).

2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng [viêm gan, suy gan] và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm 50-60% giảm phân bố thuốc erlotinib. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc là 300 mg. Hiệu quả và tính an toàn lâu dài với liều cao hơn liều khởi đầu được khuyến cáo vẫn chưa được xác định

đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

2.3 Chống chỉ định

Tarceva được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn trầm trọng với erlotinib hoặc với bất kỳ thành phần nào của Tarceva.

2.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

2.4.1 Thận trọng chung

Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp giống bệnh phổi kẽ (ILD), bao gồm những trường hợp tử vong, đôi khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Tarceva để điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tụy hoặc các khối u đặc tiền triển khác. Trong một nghiên cứu then chốt BR 21 ở NSCLC, tỉ lệ biến cố giống ILD nặng là 0,8% trong nhóm dùng giả dược lần nhóm dùng Tarceva. Trong nghiên cứu ung thư tụy phổi hợp với gemcitabin, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% trong nhóm Tarceva phối hợp với gemcitabin so với 0,4% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin. Tỉ lệ chung ở những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva từ tất cả các nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu không đối chứng và các nghiên cứu dùng hóa trị liệu đồng thời) là khoảng 0,6%. Chẩn đoán được ghi nhận ở những bệnh nhân bị ngờ có bệnh giống ILD bao gồm viêm phổi, viêm phổi do xạ trị, viêm phổi quá mẫn, viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, viêm phế quản tắc nghẽn, xo hoà phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, thâm nhiễm phổi, và viêm phế nang. Các biến cố giống ILD này bắt đầu từ một vài ngày đến một vài tháng sau khi bắt đầu điều trị Tarceva. Phần lớn các trường hợp đi kèm với các yếu tố gây nhiễu hoặc các yếu tố góp phần như là hoá trị liệu đồng thời hoặc trước đó, xạ trị trước đó, bệnh nhu mô phổi có từ trước, bệnh phổi di căn, hoặc nhiễm trùng phổi.

Ở những bệnh nhân có xuất hiện các triệu chứng mới cấp tính và/hoặc những triệu chứng về phổi không giải thích được đang tiến triển, như là khó thở, ho và sốt, nên ngừng điều trị bằng Tarceva trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngừng dùng Tarceva và điều trị thích hợp tùy tình hình (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn).

Tiêu chảy, mất nước, rối loạn điện giải và suy thận: Tiêu chảy đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng Tarceva và tiêu chảy trung bình và nặng nên được điều trị bằng loperamide. Trong một vài trường hợp, nên giảm liều. Trong trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn gây mất nước, nên ngừng dùng Tarceva và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn). Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị giảm kali máu và suy thận (có cả tử vong). Một vài ca suy thận là do mất nước nặng vì tiêu chảy, nôn và/hoặc chán ăn trong khi những ca khác thông tin bị nhiễu bởi hóa trị đồng thời. Trong những trường hợp tiêu chảy nặng hoặc kéo dài, bệnh nhân bị mất nước, đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ làm nặng bệnh (dùng thuốc khác đồng thời, triệu chứng hoặc bệnh hoặc các tình trạng thúc đẩy bao gồm tuổi cao), nên tạm ngưng Tarceva và áp dụng các biện pháp thích hợp để bù nước tích cực cho bệnh nhân bằng đường tĩnh mạch. Ngoài ra, nên theo dõi chức năng thận và điện giải trong huyết thanh bao gồm kali ở những bệnh nhân có nguy cơ mất nước.

Viêm gan, suy gan: Một số trường hợp hiếm gặp bị suy gan (có thể tử vong) đã được báo cáo trong khi dùng Tarceva. Các yếu tố gây nhiễu gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời. Vì vậy nên xét nghiệm chức năng gan định kỳ cho những bệnh nhân như vậy. Nên

gr

ngưng Tarceva nếu có thay đổi nhiều về chức năng gan (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn).

Thủng đường tiêu hóa: Bệnh nhân sử dụng Tarceva bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa, tuy ít khi được quan sát thấy. Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc chống sinh mạch, corticosteroid, NSAID, và/ hoặc hóa trị nhóm taxane , hoặc những người có tiền sử viêm loét dạ dày hoặc bệnh nhân có túi thừa, là những bệnh nhân có nguy cơ cao. Tarceva nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Bóng nước, tróc da và các rối loạn da : Bóng nước, phồng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, trong đó có rất ít trường hợp nghĩ tới hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử nhiễm độc biểu bì, mà trong một số trường hợp đã tử vong (xem phần Tác dụng không mong muốn). Nên tạm ngừng hoặc ngưng hẳn điều trị với Tarceva nếu bệnh nhân bị nổi bóng nước nghiêm trọng, phồng rộp hoặc xuất hiện tình trạng tróc da.

Rối loạn mắt: Rất hiếm trường hợp bị loét hoặc thủng giác mạc được báo cáo trong quá trình sử dụng của Tarceva. Rối loạn khác bao gồm tăng trưởng lông mi mắt bất thường, viêm kết mạc sưng hoá hoặc viêm giác mạc đã được quan sát với bệnh nhân điều trị bằng Tarceva đó cũng là yếu tố nguy cơ xuất hiện thủng/ loét giác mạc. Nên tạm ngừng hoặc ngưng hẳn điều trị bằng Tarceva nếu bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ở mắt cấp/ nặng hơn như đau mắt (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Tương tác thuốc: Tarceva có tiềm năng tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc)

2.4.2 Khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành, tuy nhiên, erlotinib không gây giảm khả năng trí tuệ.

2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc

Erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi hệ cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và ít hơn bởi CYP1A2, và CYP1A1 đồng dạng ở phổi. Khả năng tương tác có thể xảy ra với những thuốc được chuyển hóa bởi, hoặc là những thuốc ức chế hoặc kích thích những enzyme này.

Các chất ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 làm giảm sự chuyển hóa của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hóa CYP3A4 (200mg uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng nồng độ erlotinib (nồng độ phân bố trung vị erlotinib [AUC] tăng 86%) và Cmax tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Khi dùng Tarceva cùng lúc với ciprofloxacin, thuốc ức chế cả hệ CYP3A4 lẫn CYP1A1, mức độ phân bố erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa (Cmax) tăng lần lượt là 39% và 17%. Vì vậy nên thận trọng khi dùng Tarceva với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều Tarceva khi ghi nhận có độc tính.

Các thuốc kích thích mạnh hoạt tính CYP3A4 làm tăng chuyển hóa erlotinib và làm giảm nồng độ huyết tương erlotinib một cách đáng kể. Rifampicin kích thích sự chuyển hóa CYP3A4 (600mg uống mỗi ngày trong 7 ngày) làm AUC trung vị của erlotinib giảm 69%, sau khi dùng Tarceva liều 150mg, so sánh với khi dùng Tarceva đơn thuần.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450mg Tarceva làm AUC với erlotinib giảm còn 57.5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150mg Tarceva mà không dùng kèm rifampicin. Nếu có thể nên cân nhắc chế độ điều trị thay thế không dùng các thuốc kích thích mạnh CYP3A4. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời Tarceva với một thuốc kích thích mạnh CYP3A4 như rifampicin, nên cân nhắc tăng liều lên 300mg trong khi theo dõi sát tính an toàn (xem phần 2.4.1 Thận trọng chung), và nếu dung nạp tốt trong hơn 2 tuần thì có thể tăng đến 450mg đồng thời theo dõi chặt chẽ về an toàn. Chưa có nghiên cứu dùng liều cao hơn trong trường hợp này.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời với Tarceva không làm thay đổi thanh thải của các cơ chất tiêu biểu của CYP3A4 là midazolam và erythromycin. Vì vậy ít có khả năng tương tác thuốc quan trọng xảy ra với các cơ chất khác của CYP3A4. Độ khả dụng sau khi uống midazolam có vẻ bị giảm tới 24%, tuy nhiên không phải là do tác dụng trên hoạt tính CYP3A4.

Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hoá trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời Tarceva với omeprazole, một chất ức chế bơm proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời Tarceva với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H₂, giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với Tarceva nếu có thể. Tăng liều Tarceva khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi Tarceva được dùng một cách so le 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và Cmax chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một chất đối kháng thụ thể H₂ như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách so le. Bệnh nhân phải uống Tarceva ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H₂.

Tăng Tỉ số chuẩn hoá quốc tế (INR) và các trường hợp chảy máu bao gồm chảy máu dạ dày (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin. Bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin nên được theo dõi một cách thường xuyên để phát hiện bất kỳ sự thay đổi nào về thời gian prothrombin hoặc INR.

Những người hút thuốc lá nên được khuyên ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60%. (Xem các phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabin đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabin.

2.5 Sử dụng ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu thích hợp hoặc có đối chứng tốt ở những phụ nữ có thai đang dùng Tarceva. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một vài độc tính sinh sản (xem phần 3.3.3 Giảm khả năng

sinh sản và 3.3.4 Tính sinh quái thai). Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết. Những phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyên tránh có thai khi dùng Tarceva. Nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị, và ít nhất 2 tuần sau khi kết thúc điều trị. Việc điều trị chỉ nên tiếp tục ở những phụ nữ có thai nếu lợi ích mang lại cho mẹ cao hơn hấn nguy cơ cho thai.

2.5.2 Phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu erlotinib được tiết qua sữa mẹ hay không. Do khả năng gây hại cho nhũ nhi, người mẹ không nên cho con bú trong khi dùng Tarceva.

2.5.3 Suy gan

Nồng độ erlotinib trong máu giống nhau ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường trong đó có những bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng). Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

2.6 Các tác dụng không mong muốn

Thông báo cho các bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

gv

2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng

Đánh giá tính an toàn của Tarceva dựa trên các dữ liệu từ hơn 1200 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và hơn 300 bệnh nhân được điều trị Tarceva 100 mg hoặc 150mg kết hợp với gemcitabin.

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của thuốc (ADRs) với Tarceva đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong bảng dưới đây và được dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Các ADRs được liệt kê là những ADRs gặp trong ít nhất 10% số bệnh nhân (trong nhóm Tarceva) và xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva so với nhóm điều trị kết hợp.

Tarceva đơn trị liệu

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (BR.21) được tiến hành ở 17 nước, 731 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại ít nhất một phác đồ hoá trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng Tarceva 150mg hoặc giả dược. Thuốc nghiên cứu được uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể chịu nổi độc tính.

Nổi ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất không kể nguyên nhân. Phần lớn ở mức độ 1 hoặc 2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Nổi ban và tiêu chảy mức độ 3/4 xảy ra lần lượt trong 9% và 6% những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva và mỗi tác dụng phụ làm ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân. Cần phải giảm liều vì nổi ban và tiêu chảy, lần lượt trong 6% và 1% số bệnh nhân. Ở nghiên cứu B.R.21, trung vị thời gian làm xuất hiện nổi ban là 8 ngày, và trung vị thời gian làm xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.

Các phản ứng ngoại ý xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva hơn ở nhóm dùng giả dược trong nghiên cứu then chốt BR.21, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân ở nhóm dùng Tarceva, được tóm tắt theo mức độ NCI-CTC ở **Bảng 1**.

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

	Erlotinib N=485			Giả dược N=242		
Mức độ dựa theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ dùng theo Tự Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng ngoại ý nào	99	40	22	96	36	22
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Nhiễm trùng*	24	4	0	15	2	0
<i>Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>						
Bíeng ăn	52	8	1	38	5	<1
<i>Các rối loạn mắt</i>						
Viêm kết mạc	12	<1	0	2	<1	0
Viêm kết giác mạc khô	12	0	0	3	0	0
<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Khó thở	41	17	11	35	15	11
Ho	33	4	0	29	2	0
<i>Các rối loạn tiêu hóa</i>						
Tiêu chảy	54	6	<1	18	<1	0
Buồn nôn	33	3	0	24	2	0
Nôn	23	2	<1	19	2	0
Viêm dạ dày	17	<1	0	3	0	0
Đau bụng	11	2	<1	7	1	<1
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>						
Nỗi ban	75	8	<1	17	0	0
Ngứa	13	<1	0	5	0	0
Da khô	12	0	0	4	0	0
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng nỗi tiếc</i>						
Mệt mỏi	52	14	4	45	16	4

* Các nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, và viêm mô tế bào.

Trong một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược giai đoạn III BO18192 được tiến hành trên 889 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các ADRs thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong nghiên cứu BO 18192 là phát ban và tiêu chảy (ở mọi mức độ là 49% và 20% tương ứng), chủ yếu là độ 1/2 và không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy độ 3 xảy ra lần lượt ở 6% và 2% số bệnh nhân. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva lần lượt trong khoảng 1% và <1% bệnh nhân. Tỉ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy lần lượt là ở 8,3% và 3%.

Tarceva kết hợp với hoá trị liệu

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trong nghiên cứu then chốt PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tụy dùng Tarceva 100mg cùng với gemcitabin là mệt mỏi, nỗi ban và tiêu chảy. Trong nhóm Tarceva phối hợp với gemcitabin, nỗi ban và tiêu chảy độ 3/4 đều được ghi nhận ở 5% số bệnh nhân. Thời gian trung vị để xuất hiện nỗi ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Mỗi phản ứng nỗi mẩn và tiêu chảy đều khiến phải giảm liều ở 2% số bệnh nhân, và phải ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân dùng Tarceva phối hợp với gemcitabin.

Nhóm bệnh nhân dùng Tarceva 150mg phối hợp với gemcitabin (23 bệnh nhân) có tỉ lệ một số phản ứng ngoại ý đặc trưng cho nhóm thuốc cao hơn trong đó có nỗi ban và đòi hỏi phải giảm liều thường xuyên hơn hoặc ngừng điều trị.

Tác dụng ngoại ý xuất hiện thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabin so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin trong nghiên cứu then chốt PA.3, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân dùng Tarceva phối hợp với gemcitabin, được tóm tắt bởi Tiêu chuẩn độc tính thường gặp của Viện Ung thư Quốc gia (NCI-CTC) ở bảng 2. Các biến cố được liệt kê được đánh giá bởi công ty tài trợ là phản ứng phụ do điều trị Tarceva.

Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabin so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin trong nghiên cứu then chốt PA.3, và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva phối hợp với gemcitabin.

	Erlotinib N=261			Giả dược N=260		
	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Mức độ phân theo NCI-CTC						
Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân có bất kỳ một tác dụng ngoại ý nào	99	48	22	97	48	16
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng						
Nhiễm trùng*	31	3	<1	24	6	<1
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng						
Giảm cân	39	2	0	29	<1	0
Các rối loạn về tâm thần						
Trầm cảm	19	2	0	14	<1	0
Các rối loạn hệ thần kinh						
Đau đầu	15	<1	0	10	0	0
Bệnh thần kinh	13	1	<1	10	<1	0
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất						
Ho	16	0	0	11	0	0

<i>Các rối loạn đường tiêu hoá</i>						
Tiêu chảy	48	5	<1	36	2	0
Viêm dạ dày	22	<1	0	12	0	0
Khó tiêu	17	<1	0	13	<1	0
Đầy bụng	13	0	0	9	<1	0
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>						
Nổi ban	69	5	0	30	1	0
Rụng tóc	14	0	0	11	0	0
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng no/não</i>						
Sốt	36	3	0	30	4	0
Mệt mỏi	73	14	2	70	13	2
Run	12	0	0	9	0	0

* Các nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, và viêm mô tế bào.

Các ghi nhận khác (dựa vào số liệu từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng)

Đánh giá độ an toàn của Tarceva dựa vào số liệu từ hơn 800 bệnh nhân được điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và trên hơn 300 bệnh nhân dùng Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng Tarceva 150mg đơn trị và Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

Các thuật ngữ sau được dùng để xếp các tác dụng ngoại ý bởi tần suất xuất hiện: rất thường gấp ($> 1/10$); thường gấp ($> 1/100, < 1/10$); ít gấp ($> 1/1000, < 1/100$); hiếm gấp ($> 1/10\,000, < 1/1000$); rất hiếm ($< 1/10\,000$) bao gồm các báo cáo đơn lẻ.

Các tác dụng phụ rất phổ biến được trình bày trong Bảng 1 và 2, các biến cố ở các tần suất khác được tóm tắt dưới đây.

Các rối loạn đường tiêu hoá:

Các trường hợp chảy máu đường tiêu hoá được ghi nhận thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc), và một vài trường hợp dùng cùng với NSAIDs.

Các rối loạn gan mật:

Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan (bao gồm tăng ALT, AST, bilirubin) được quan sát thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng của Tarceva. Trong nghiên cứu PA3, những bất thường này xảy ra rất thường xuyên. Những tác dụng ngoại ý này phần lớn ở mức độ nhẹ đến trung bình, thoảng qua hoặc đi kèm với di căn ở gan. Một số ca hiếm gặp bị suy gan (có ca tử vong) đã được báo cáo trong khi dùng Tarceva. Các yếu tố gây nhiều gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Các rối loạn về mắt:

Loét hoặc thủng giác mạc đã được báo cáo tuy rất hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị Tarceva (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng). Viêm giác mạc và viêm kết mạc cũng thường được báo cáo với

G
cục

Tarceva.

Mọc lông mi bất thường bao gồm: lông mi mọc vào trong, lông mi mọc nhiều và rậm đã được báo cáo (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Có những báo cáo không thường xuyên về biến cố nặng giống viêm phổi kẽ, (đã có ca tử vong), ở những bệnh nhân dùng Tarceva để điều trị NSCLC hoặc những khối u đặc tiền triển khác (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Các trường hợp bị chảy máu cam cũng thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng NSCLC lẩn ung thư tụy.

Các rối loạn da và mô dưới da:

Phát ban được báo cáo rất phổ biến ở bệnh nhân dùng Tarceva và nói chung, biểu hiện dưới dạng hồng ban và sẩn mủ mức độ nhẹ hoặc vừa, có thể xảy ra hay nặng lên ở những vùng da tiếp xúc ánh sáng mặt trời. Có thể khuyên những bệnh nhân có tiếp xúc ánh nắng nên sử dụng quần áo bảo vệ và / hoặc dùng kem chống nắng (ví dụ loại chứa khoáng chất). Mụn trứng cá, viêm da dạng trứng cá và viêm nang lông xuất hiện khá thường xuyên, hầu hết những sự kiện này là nhẹ hoặc vừa phải và không nghiêm trọng. Các phản ứng nhẹ như da tăng sắc tố cũng đã được báo cáo tuy ít gặp (trong số dưới 1% bệnh nhân).

Bóng nước, phồng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, bao gồm một số rất ít trường hợp gợi ý chẩn đoán hội chứng Stevens-Johnson / hoại tử biểu bì nghiêm độc, trong đó có vài trường hợp đã tử vong (xem phần Tác dụng không mong muốn 2.6).

Thay đổi tóc và móng, hầu hết không nghiêm trọng, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, ví dụ như viêm quanh móng và rậm lông, thay đổi lông mi / lông mày và móng tay dễ gãy hoặc dễ tróc đã được báo cáo tuy ít gặp.

2.6.2 Sau khi thuốc được lưu hành

Các rối loạn da và mô dưới da:

Các thay đổi khác về tóc và móng, đa phần không nghiêm trọng, đã được ghi nhận xảy ra không thường xuyên từ giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, vd: rậm lông, thay đổi lông mi/lông mày, viêm quanh móng, móng dòn dễ bong.

2.7 Quá liều

Liều đơn Tarceva lên tới 1000mg ở những đối tượng khoẻ mạnh và lên tới 1600mg ở những bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại hai lần một ngày 200mg ở những đối tượng khoẻ mạnh bị dung nạp kém chỉ sau một vài ngày dùng. Dựa vào các số liệu từ những nghiên cứu này, các tác dụng ngoại ý nặng như tiêu chảy, nổi ban, và tăng men transaminase gan có thể xảy ra ở liều trên liều khuyến cáo. Trong trường hợp nghi ngờ có quá liều Tarceva, nên ngừng dùng và điều trị triệu chứng.

BR
10

3 HIỆU QUẢ VÀ CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

3.1 Các đặc tính dược lực học

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hoá nội tế bào của HER1/EGFR. HER1/EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và những tế bào ung thư. Trong những mô hình phi lâm sàng, sự ức chế EGFR phosphotyrosine gây kìm hãm và/hoặc gây chết tế bào.

3.1.2 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Tarceva được dùng đơn chất):

Điều trị duy trì bước một

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị duy trì NSCLC đã được chứng minh trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có so sánh với giả dược (BO18192). Nghiên cứu này được tiến hành ở 889 bệnh nhân với NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, những bệnh nhân này không bị tiến triển trong khi điều trị 4 chu kỳ hóa trị 2 thuốc có platinum. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong tất cả các bệnh nhân và những bệnh nhân có bướu dương tính với xét nghiệm hóa mô miễn dịch EGFR. Các đặc điểm dân số và bệnh lý ban đầu được cân bằng giữa hai nhánh điều trị.

Bảng 3 cho thấy các kết quả phân tích PFS chính trong dân số theo chủ định điều trị (ITT). Phân tích PFS chính trong tất cả các bệnh nhân cho tỷ số nguy hại đối với PFS trong nhóm Tarceva so với nhóm dùng giả dược là 0,71 và PFS trung bình là 22,4 tuần ở nhóm Tarceva so với 16,0 tuần ở nhóm giả dược.

Bảng 3 Hiệu quả của Nghiên cứu BO18192 (nhóm ITT)

	Tarceva 150mg (N = 438)	Giả dược (N = 451)	Giá trị p
Tỷ số Nguy hại (KTC 95%)	0,71 (0,62 đến 0,82)		P < 0,0001
PFS trung vị	12,3 tuần	11,1 tuần	
PFS trung bình (giới hạn)	22,4 tuần (0,1 đến 84,3 tuần)	16,0 tuần (0,1 đến 88,1 tuần)	
Tỷ lệ PFS 6 tháng	25%	15%	
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (CR, PR, SD>12 tuần)	40,8%	27,4%	P < 0,0001

Một phân tích chính khác về PFS trên bệnh nhân có hóa mô miễn dịch EGFR bướu dương tính cũng cho kết quả tương tự, với tỷ số nguy hại là 0,69 (KTC 95% 0,58-0,82) ($p < 0,0001$). Thời gian PFS trung bình là 22,8 tuần ở nhóm Tarceva (giới hạn từ 0,1-78,9 tuần) so với 16,2 tuần ở nhóm

giả dược (từ 0,1-88,1 tuần). Tỷ lệ bệnh nhân không bị tiến triển tại thời điểm 6 tháng lần lượt là 27% và 16%.

Hiệu quả được thể hiện nhất quán trên các phân nhóm dựa trên các yếu tố phân tầng và lâm sàng. Lợi ích cũng đã được quan sát thấy trên các phân nhóm có đặc tính sinh học không bị ảnh hưởng bởi IHC EGFR , FISH EGFR, EGFR đột biến hoặc tình trạng đột biến K-ras. Nếu như tình trạng đột biến EGFR có thể xác định nhóm bệnh nhân được lợi ích nhiều nhất ($HR = 0,09$), những đột biến này không phải là một điều kiện tiên quyết để điều trị có hiệu quả, do lợi ích cũng được ghi nhận ở bệnh nhân có EGFR loại tự nhiên ($HR = 0,81$). Phân tích chất lượng cuộc sống không ghi nhận tác dụng bất lợi khi dùng erlotinib so với giả dược.

Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21). Nghiên cứu này được tiến hành ở 17 nước, ở 731 bệnh nhân bị NSCLC di căn hoặc tiến triển tại chỗ sau khi thất bại ít nhất một chế độ điều trị bằng hoá trị liệu. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 dùng Tarceva 150mg hoặc uống giả dược ngày một lần. Số liệu nghiên cứu bao gồm sống thêm toàn bộ, thời gian đến khi các triệu chứng có liên quan đến ung thư phổi xấu đi (ho, khó thở và đau), tỉ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, sống thêm bệnh không tiến triển, và độ an toàn. Kết cuộc chính là sống thêm.

Do tỉ lệ chọn ngẫu nhiên là 2:1, 488 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng Tarceva và 243 bệnh nhân dùng giả dược. Các bệnh nhân không được chọn dựa trên tình trạng HER/EGFR, giới tính, chủng tộc, tiền sử hút thuốc và phân loại mô học.

Các đặc điểm dân số được cân bằng giữa hai nhóm điều trị. Khoảng 2 phần 3 số bệnh nhân là nam và khoảng một phần ba có điểm về tình trạng hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo ECOG là 2 và 9% có ECOG ban đầu là 3 chiếm 93% và 92% số bệnh nhân trong nhóm Tarceva và nhóm giả dược, theo thứ tự, đã được điều trị có chứa platinum trước đó và lần lượt 36% và 37% số bệnh nhân được điều trị bằng taxane trước đó. 50% số bệnh nhân chỉ được điều trị bằng một phác đồ hoá trị trước đó.

Tỉ lệ sống thêm được đánh giá ở dân số theo chủ định điều trị. Sống thêm toàn bộ trung vị được cải thiện 42,5% và là 6,7 tháng ở nhóm dùng Tarceva (KTC 95%, 5,5-7,8 tháng) so với 4,7 tháng ở nhóm dùng giả dược (KTC 95%, 4,1 đến 6,3 tháng). Phân tích chính về sống thêm được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng như đã được báo cáo tại thời điểm chọn ngẫu nhiên (PS theo ECOG, đáp ứng tốt nhất với chế độ điều trị trước đó, số phác đồ điều trị trước đó, đã dùng platinum trước đó) và tình trạng HER1/EGFR. Trong phân tích chính này, tỉ số nguy hại hiệu chỉnh liên quan tử vong trong nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược là 0,73 (KTC 95%, 0,60 đến 0,87) ($p=0,001$). Tỉ lệ bệnh nhân còn sống tại thời điểm 12 tháng lần lượt là 31,2% và 21,5%.

Lợi ích về sống thêm khi dùng Tarceva được ghi nhận ở hầu hết các phân nhóm bệnh nhân. Nhiều phân nhóm bệnh nhân xác định bởi các giá trị của các yếu tố phân tầng tại thời điểm chọn ngẫu nhiên và lúc bắt đầu, tình trạng HER1/EGFR, dùng taxane trước đó, tiền sử hút thuốc, giới tính, tuổi tác, mô học, sụt cân trước đó, thời gian giữa lần chẩn đoán đầu tiên và chọn ngẫu nhiên, và vị trí địa lý được đánh giá trong những phân tích đơn biến thăm dò để đánh giá mức độ tin cậy của kết quả sống thêm toàn bộ. Hầu hết giá trị tỉ số nguy hại (HR) ở nhóm điều trị bằng Tarceva so với

nhóm dùng giả dược dưới 1,0, gợi ý cho thấy lợi ích sống thêm từ Tarceva nhất quán ở các phân nhóm. Đáng lưu ý là lợi ích sống thêm của Tarceva giống nhau ở những bệnh nhân có ECOG PS lúc ban đầu là 2-3 (HR = 0,77) hoặc PS là 0-1 (HR = 0,73) và bệnh nhân đã được điều trị một phác đồ hoá trị trước đó (HR = 0,76) hoặc hai hoặc nhiều phác đồ (HR = 0,76).

Lợi ích sống thêm của Tarceva cũng được quan sát ở những bệnh nhân không có đáp ứng khỏi u một cách khách quan (theo tiêu chí RECIST). Điều này rõ ràng khi tỉ số nguy hại liên quan tử vong là 0,82 trong số những bệnh nhân những người có đáp ứng tốt nhất là bệnh ổn định và là 0,85 ở những người bị bệnh tiến triển.

Bảng 4 tóm tắt kết quả nghiên cứu, bao gồm sống thêm, thời gian đến khi các triệu chứng liên quan đến ung thư phổi xấu đi, và sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

Bảng 4: Hiệu quả của nghiên cứu BR.2.1

	Tarceva (N=488)	Giả dược (N=243)	Giá trị p
Sống thêm trung vị	6,7 tháng	4,7 tháng	
Khoảng tin cậy 95%	(5,5 đến 7,8)	(4,1 đến 6,3)	
Sự khác biệt giữa các đường cong sống thêm			0,001
Tỉ số nguy hại*, Tử vong (Erlotinib : Giả dược)	0,73		<i>gv</i>
Khoảng tin cậy 95% (tỉ số nguy cơ)	0,60 đến 0,87		
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng ho nặng lên***	28,1 tuần (16,1 đến 40,0)	15,7 tuần (9,3 đến 24,3)	0,041
Khoảng tin cậy 95%			
Trung vị thời gian đến khi khó thở nặng lên***	20,4 tuần (16,3 đến 28,3)	12,1 tuần (9,3 đến 20,9)	0,031**
Khoảng tin cậy 95%			
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng đau nặng lên***	12,1 tuần (10,1 đến 14,1)	8,1 tuần (7,7 đến 12,3)	0,040**
Khoảng tin cậy 95%			
Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	9,7 tuần (8,4 đến 12,4)	8,0 tuần (7,9 đến 8,0)	<0,001
Khoảng tin cậy 95%			

* Đã được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng và tình trạng HER1/EGFR, giá trị dưới 1,00 ủng hộ sử dụng Tarceva (phân tích chính)

** giá trị p đã được điều chỉnh cho việc kiểm định nhiều lần.

*** Từ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 và QLQ-LC13

Sự xấu đi của các triệu chứng được xác định bằng cách sử dụng câu hỏi về chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 và QLQ-LC13. Điểm số ban đầu của các triệu chứng ho, khó thở và đau tương tự trong hai nhóm điều trị. Tarceva đem lại lợi ích giảm triệu chứng bằng cách kéo dài một cách đáng kể thời gian đến khi diễn tiến xấu các triệu chứng như ho (HR = 0,75), khó thở (HR = 0,72) và đau (HR = 0,77), so với giả dược. Các lợi ích trên triệu chứng này không do việc tăng sử dụng xạ trị tạm bợ hoặc thuốc dùng đồng thời trong nhóm dùng Tarceva.

Trung vị thời gian sống mà bệnh không tiến triển là 9,7 tuần ở nhóm dùng Tarceva (khoảng tin cậy 95%, 8,4 - 12,4 tuần) so với 8 tuần ở nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 7,9 đến 8,1 tuần). Tỉ số nguy hại đối với tiến triển của bệnh, đã được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng và tình trạng HER1/EGFR, là 0,61 (khoảng tin cậy 95%, 0,51 đến 0,73) ($p < 0,001$). Tỉ lệ sống thêm mà bệnh không tiến triển ở thời điểm 6 tháng tuần tự là 24,7% và 9,3% cho nhóm dùng Tarceva và nhóm chứng.

Tỉ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST trong nhóm dùng Tarceva là 8,9% (khoảng tin cậy 95%, 6,4 đến 12%). Thời gian đáp ứng trung vị là 34,3 tuần, trong khoảng từ 9,7 đến 57,6+ tuần. Hai trường hợp đáp ứng (khoảng tin cậy 95%, 0,9%, 0,1 đến 3,4) được báo cáo trong nhóm dùng giả dược. Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 44% và 27,5% cho nhóm dùng Tarceva và nhóm dùng giả dược ($p=0,004$).

Ung thư tụy (Tarceva được dùng đồng thời với gemcitabin)

Hiệu quả và độ an toàn của Tarceva khi phối hợp với gemcitabin như điều trị bước một được đánh giá qua một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên ở 569 bệnh nhân bị ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc di căn. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 để được dùng Tarceva (100 mg hoặc 150mg) hoặc giả dược ngày một lần dùng liên tục phối hợp với gemcitabin TM (1000mg/m², liệu trình 1 - ngày thứ 1, 8, 15, 22, 29, 36 và 43 của liệu trình 8 tuần; liệu trình 2 và các liệu trình tiếp theo - ngày thứ 1, 8 và 15 của liệu trình 4 tuần (về liều và lịch trình điều trị đã được phê chuẩn cho ung thư tụy, xem Tóm tắt đặc tính thuốc của gemcitabin). Tarceva hoặc giả dược được uống ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có đặc tính không chấp nhận được. Các kết cuộc nghiên cứu bao gồm sống thêm toàn bộ, tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ sống bệnh không tiến triển. Thời gian đáp ứng cũng được đánh giá. Kết cuộc chính là sống thêm. Tổng số 285 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng gemcitabin kết hợp với Tarceva (261 bệnh nhân trong nhóm dùng 100mg và 24 bệnh nhân trong nhóm dùng 150mg) và 284 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng gemcitabin kết hợp với giả dược (260 bệnh nhân trong nhóm dùng 100mg và 24 bệnh nhân trong nhóm dùng 150mg). Khó có thể rút ra kết luận gì từ một nhóm quá nhỏ dùng 150mg.

Đặc tính dân số ban đầu và đặc điểm bệnh của bệnh nhân là tương đương giữa hai nhóm điều trị, 100mg Tarceva phối hợp với gemcitabin hoặc giả dược phối hợp với gemcitabin, trừ tỉ lệ bệnh nhân nữ hơi nhiều hơn trong nhóm Tarceva (51%) so với nhóm giả dược (44%). Trung vị thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu tới khi chọn ngẫu nhiên là khoảng 1 tháng. Khoảng một nửa số bệnh nhân có điểm hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo tiêu chí ECOG là 1, và 17% có điểm ECOG ban đầu là 2. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện ung thư tụy di căn ngay từ đầu khi vào nghiên cứu (77% trong nhóm dùng Tarceva, 76% trong nhóm dùng giả dược).

Sống thêm được đánh giá trong nhóm bệnh nhân theo chủ định điều trị ban đầu dựa trên số liệu theo dõi sống còn bao gồm 551 ca tử vong. Kết quả được trình bày cho nhóm dùng 100mg (504 ca tử vong). Tỉ số nguy hại về tử vong được điều chỉnh trong nhóm Tarceva so với nhóm giả dược là 0,82% (KTC 95%, 0,69 đến 0,98) ($p=0,028$). Tỉ lệ bệnh nhân sống 12 tháng là 23,8% trong nhóm dùng Tarceva so với 19,4% trong nhóm dùng giả dược. Trung vị thời gian sống thêm là 6,4 tháng trong nhóm Tarceva so với 6 tháng trong nhóm dùng giả dược.

Bảng 5 tóm tắt kết quả của nghiên cứu

Bảng 5**Kết quả nghiên cứu PA3**

	Tarceva 100mg phối hợp gemcitabin (N = 261)	Giả dược phối hợp gemcitabin (N=260)	Giá trị p
Trung vị sống thêm	6,4 tháng	6 tháng	
Tỉ số nguy hại, tử vong (erlotinib:giả dược) (khoảng tin cậy 95%)	0,82 (0,69 đến 0,98)		p = 0,028
% bệnh nhân sống được 12 tháng	23.8	19.4	

Trung vị thời gian sống mà bệnh không tiến triển là 3,81 tháng (16,5 tuần) trong nhóm dùng Tarceva (khoảng tin cậy 95%, 3,58 đến 4,93 tháng) so với 3,55 tháng (15,2 tuần) trong nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 3,29 đến 3,75 tháng) ($p=0,006$).

Trung vị thời gian đáp ứng là 23,9 tuần, trong khoảng 3,71 đến 56+ tuần. Tỉ lệ đáp ứng khách quan (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) là 8,6% ở nhóm Tarceva và 7,9% ở nhóm chứng. Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 59% và 49,4% cho nhóm Tarceva và nhóm chứng ($p=0,036$).

3.2 Các đặc tính dược động học

Nồng độ trong máu:

Sau liều uống 150 mg Tarceva, ở trạng thái ổn định, trung vị thời gian đến khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 4 giờ với trung vị nồng độ đỉnh huyết tương đạt được là 1995 ng/mL. Ở thời điểm 24 giờ trước khi dùng liều kế tiếp, trung vị nồng độ tối thiểu huyết tương là 1238 ng/mL. Trung vị AUC đạt được trong suốt quãng thời gian giữa các liều ở trạng thái ổn định là 41300 mcg*giờ/mL.

3.2.1 Hấp thu

Erlotinib uống được hấp thu tốt và có giai đoạn hấp thu kéo dài, với nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt được sau khi uống 4 giờ. Một nghiên cứu ở những người tình nguyện khoẻ mạnh bình thường cho thấy độ sinh khả dụng ước tính khoảng 59%. Nồng độ sau khi uống có thể tăng bởi thức ăn.

Sau khi hấp thu, erlotinib gắn kết cao trong máu, khoảng 95% gắn với các thành phần máu, chủ yếu với protein huyết tương (ví dụ albumin và acid alpha-1 glycoprotein [AAG]), với khoảng 5% ở dạng tự do.

3.2.2 Phân bố

Erlotinib có thể tích phân bố trung bình là 232 L và phân bố vào trong mô khối u người. Trong một nghiên cứu 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhô (NSCLC), và một bệnh nhân bị ung thư thanh quản) uống Tarceva liều hàng ngày là 150 mg, mẫu bệnh phẩm u có từ phẫu thuật cắt bỏ vào ngày điều trị thứ 9 cho thấy nồng độ erlotinib ở khối u đạt trung bình 1,185 ng/g mô. Giá trị này tương ứng với giá trị trung bình nói chung của 63% các nồng độ đỉnh huyết tương ghi nhận ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hoá có hoạt tính chính hiện diện trong khối u tại nồng độ trung bình là 160 ng/g mô, tương ứng với giá trị trung bình chung của 113% các nồng

độ đindh huyết tương ở trạng thái ổn định. Các nghiên cứu phân bố ở mô sử dụng cách chụp đồng vị phóng xạ toàn thân sau khi uống erlotinib đánh dấu bằng ^{14}C ở chuột trại không có tuyến ức có sự cáy u khác loài HN5 cho thấy sự phân bố ở mô rộng và nhanh với nồng độ tối đa của thuốc đã được đánh dấu phóng xạ (khoảng 73% nồng độ trong huyết tương) quan sát được sau 1 giờ.

3.2.3 Chuyển hoá

Erlotinib được chuyển hoá tại gan bởi các men cytochrome P450 tại gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hoá ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi, và CYP1B1 ở mô khối u có khả năng đóng góp vào thanh thải chuyển hóa erlotinib. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra khoảng 80-95% erlotinib chuyển hóa bởi men CYP3A4. Có ba con đường chuyển hóa chính được xác định: 1) sự khử O-methyl của từng chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó được oxy hoá thành acid carboxylic; 2) oxy hoá một nửa acetylene sau đó thuỷ phân thành acid aryl carboxylic; và 3) sự hydroxyl hoá vòng thơm của gốc phenyl-acetylene. Những chất chuyển hóa chính của erlotinib tạo bởi sự khử O-methyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các nghiệm pháp *in vitro* tiền lâm sàng và các mẫu mô *in vivo*. Chúng có mặt trong huyết tương với nồng độ < 10% erlotinib và có được động học tương tự như erlotinib.

3.2.4 Thải trừ

Các chất chuyển hóa và lượng rất nhỏ của erlotinib được bài tiết chủ yếu qua phân (>90%), với sự bài tiết tại thận chỉ chiếm một lượng nhỏ liều uống vào.

Độ thanh thải:

Phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân dùng Tarceva đơn thuần cho thấy độ thanh thải trung bình là 4,47 l/giờ với thời gian bán huỷ trung bình là 36,2 giờ. Vì vậy, thời gian dự kiến để đạt được nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định xảy ra trong khoảng 7-8 ngày. Không có mối quan hệ có ý nghĩa giữa độ thanh thải được dự đoán và tuổi của bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, giới tính, và chủng tộc.

Các yếu tố của bệnh nhân có liên quan đến dược động học của erlotinib là bilirubin huyết thanh toàn phần, nồng độ AAG và tình trạng hút thuốc. Nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh tăng và nồng độ AAG tăng đi kèm với tốc độ thanh thải của erlotinib chậm hơn. Những người hút thuốc có tốc độ thanh thải erlotinib nhanh hơn. (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

Một phân tích thứ hai về dược động học được tiến hành trong đó số liệu của erlotinib được tổng hợp từ 204 bệnh nhân ung thư tụy được dùng erlotinib phối hợp gemcitabin. Phân tích này cho thấy các đồng biến số có ảnh hưởng đến độ thanh thải erlotinib ở những bệnh nhân từ nghiên cứu tụy cũng giống như những gì ghi nhận được trong phân tích dược động học thuốc dùng đơn chất trước đây. Không xác định thêm có hiệu quả của các biến số mới. Gemcitabin dùng đồng thời không tác động lên độ thanh thải huyết tương của erlotinib.

3.2.1 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Không có các nghiên cứu chuyên biệt cho trẻ em hoặc bệnh nhân lớn tuổi.

Suy gan: Erlotinib được đào thải chủ yếu bởi gan. Nồng độ erlotinib trong máu giống nhau ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có

g

chức năng gan bình thường trong đó có những bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan.

Suy thận: Erlotinib và các chất chuyển hóa của nó không được bài tiết qua thận một cách đáng kể, dưới 9% liều đơn được tiết ở nước tiểu. Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được tiến hành ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm.

Những người hút thuốc: Nghiên cứu dược động học ở những người khỏe mạnh không hút thuốc và còn đang hút thuốc cho thấy khói thuốc lá làm tăng độ thanh thải và giảm nồng độ của erlotinib. $AUC_{0-\infty}$ ở người hút thuốc vào khoảng 1/3 so với người chưa bao giờ / đã từng hút thuốc ($n=16$ trong mỗi nhóm hút thuốc và chưa bao giờ / đã từng hút thuốc). Sự giảm nồng độ này ở người còn hút thuốc có thể do kích thích men CYP1A1 ở phổi và CYP1A2 ở gan.

Trong nghiên cứu then chốt pha III trong NSCLC, những bệnh nhân còn đang hút thuốc đạt nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định là 0,65 mcg/mL ($n=16$) thấp hơn khoảng 2 lần so với những người chưa từng hoặc đã từng hút thuốc (1,28 mcg/mL, $n=108$). Tác động này đi kèm với sự gia tăng 24% về thanh thải huyết tương của erlotinib.

Trong một nghiên cứu tăng liều pha I ở bệnh nhân bị NSCLC còn đang hút thuốc, phân tích dược động học ở trạng thái ổn định cho thấy có sự tăng nồng độ erlotinib tỷ lệ thuận với liều khi liều Tarceva được tăng từ 150 mg lên đến liều tối đa được dung nạp là 300mg. Nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định khi dùng 300 mg ở những người còn hút thuốc trong nghiên cứu này là 1,22 mcg/mL ($n=17$) (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

3.3 An toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Khả năng sinh ung thư

Bằng chứng về khả năng sinh ung thư chưa được ghi nhận ở các nghiên cứu tiền lâm sàng. Erlotinib không gây độc gene cũng như làm hư hại nhiễm sắc thể trong các nghiên cứu gây độc gene. Các nghiên cứu về khả năng sinh ung lâu dài ở chuột lớn và chuột nhắt đã được tiến hành, tuy nhiên các sang thương tăng sinh tiền ung thư chưa được ghi nhận trong những nghiên cứu độc tính mãn tính kéo dài đến 6 tháng.

3.3.2 Khả năng gây đột biến

Erlotinib cho kết quả âm tính trong bộ mẫu thử chuẩn của nghiệm pháp gây đột gene.

3.3.3 Giảm khả năng sinh sản

Giảm khả năng sinh sản chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu ở chuột đực và chuột cái ở các mức liều gần liều tối đa được dung nạp (MTD).

3.3.4 Khả năng gây dị dạng thai

Số liệu từ các thử nghiệm độc tính lên khả năng sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy sau khi dùng erlotinib với liều gần MTD và/hoặc liều có độc tính cho mẹ, có sự nhiễm độc phôi, nhưng không có bằng chứng của sự suy giảm khả năng sinh sản, tính gây quái thai, hoặc sự phát triển bất thường về hành vi hoặc thể chất trước hoặc sau đẻ. Độc tính cho mẹ ở cả chuột và thỏ trong những nghiên cứu này xảy ra với nồng độ trong huyết tương tương tự như nồng độ ở người sau khi dùng erlotinib liều 150mg.

3.3.5 Khác

Hiệu quả khi dùng lâu dài đã được ghi nhận ở ít nhất một loài động vật hoặc nghiên cứu bao gồm tác động lên giác mạc (teo, loét), da (thoái hoá và viêm nang lông, đỏ da, và rụng tóc), buồng trứng (teo), gan (hoại tử gan), thận (hoại tử nhú thận và dãn ống thận), và đường tiêu hoá (chậm tiêu ở dạ dày và tiêu chảy). Số lượng hồng cầu, hematocrit và hemoglobin giảm và reticulocytes tăng. Bạch cầu, chủ yếu là bạch cầu trung tính, lại tăng. Có sự tăng liên quan đến điều trị về alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), và bilirubin.

Các nghiên cứu *in vitro* về erlotinib đã chỉ ra sự ức chế kênh hERG tại nồng độ cao hơn ít nhất 20 lần nồng độ thuốc ở trạng thái tự do ở người ở liều điều trị. Các nghiên cứu ở chó không cho thấy có kéo dài khoảng QT. Sự xem xét lại một cách hệ thống các số liệu ECG từ 152 đối tượng từ 7 nghiên cứu với những người tình nguyện khỏe mạnh đã không tìm thấy bằng chứng có kéo dài khoảng QT, và các nghiên cứu lâm sàng không tìm thấy bằng chứng loạn nhịp, đi kèm với kéo dài khoảng QT.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1 Bảo quản

Tính ổn định

Không nên dùng Tarceva sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp.

Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

Chú ý đặc biệt khi bảo quản

Không có yêu cầu đặc biệt nào cho bảo quản

4.2 Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt nào

4.3 Đóng gói

Viên nén 150mg. Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

Thuốc: Để xa tầm tay của trẻ

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

Chỉ sử dụng thuốc theo sự kê đơn của bác sĩ

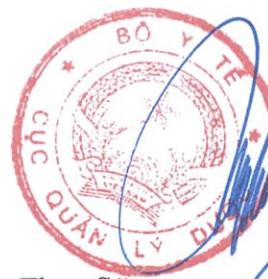
Lưu hành tháng 3 năm 2009

Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel , Thụy Sỹ

bởi **Roche S.p.A.**

Via Morelli 2, 20090 Segrate (Milano) , Ý

Đóng gói bởi **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, CH-4303 Kaiseraugst , Thụy Sỹ



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hưng
18

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số 5124 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung
tờ hướng dẫn sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 07 tháng 4 năm 2016

Kính gửi: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Địa chỉ: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel – Switzerland.

Tiếp theo công văn số 20900/QLD-ĐK ngày 10/11/2015 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị đề ngày 5/1/2016 (số tiếp nhận 20/BSTĐNN) và các tài liệu có liên quan của công ty về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/05/2008 của Bộ Y tế về hướng dẫn ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Tarceva, số đăng ký: VN-17941-14.

Bảng so sánh nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược đính kèm công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với tờ hướng dẫn sử dụng cũ.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (ĐH)





**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

- Màu đỏ: nội dung thêm vào
- Màu xanh: nội dung bớt đi
- Màu vàng: nội dung sửa đổi**

PI hiện tại (đã được duyệt)
2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

PI mới
TĐBS ngày 02 tháng 4 năm 2016 (theo công văn 514/QĐ-DK)

**TDBS ngày 02 tháng 4 năm 2016
(theo công văn 514/QĐ-DK)**

2.1 Chỉ định điều trị

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Tarceva được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn **đã không đáp ứng với hóa trị liệu bước một.**

Tarceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó.

Tarceva được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn **đã không đáp ứng với hóa trị liệu bước một chuẩn sử dụng dẫn chất platin.**

Tarceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó.

Lợi ích sống thêm và các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng khác không được chứng minh trên bệnh nhân không có đột biến EGFR tại khối u.

Khi kê đơn Tarceva nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm.

Ung thư tuy:

Tarceva phối hợp với gemcitabine được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tuy tiến triển tại chỗ, không cắt bỏ được hoặc di căn.

Khi kê đơn Tarceva nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm.

Không có lợi điểm về thời gian sống còn đối với bệnh nhân có bệnh tiến xa tại chỗ.

<p>2.2 Liều lượng và cách dùng</p> <p>Liều chuẩn</p> <p><i>Ung thư phổi không phải tế bào nhô:</i></p> <p>Liều hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 150mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.</p> <p><i>Ung thư tụy:</i></p> <p>Liều hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 100mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn, phối hợp với gemcitabine (xem hướng dẫn sử dụng của gemcitabine cho chỉ định ung thư tụy).</p>	<p>2.2 Liều lượng và cách dùng</p> <p>Liều chuẩn</p> <p><i>Ung thư phổi không phải tế bào nhô:</i></p> <p>Xét nghiệm đột biến EGFR phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị với Tarceva ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhô (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn chưa sử dụng hóa trị liệu trước đó.</p>
<p>2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt</p> <p>Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tuong tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).</p> <p>Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tuong tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).</p> <p>2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt</p> <p>Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tuong tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).</p> <p>Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tuong tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).</p> <p>Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cẩn nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng [viêm gan, suy gan] và 3.2.5 Được động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).</p> <p>Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cẩn nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Việc sử dụng Tarceva ở những bệnh nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo.</p>	<p>2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt</p> <p>Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tuong tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).</p> <p>Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tuong tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).</p> <p>Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cẩn nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Việc sử dụng Tarceva ở những bệnh nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo.</p>

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm 50-60% giảm phân bố thuốc erlotinib. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc lá 300 mg. Hiệu quả và tính an toàn lâu dài với liều cao hơn liều khởi đầu được khuyến cáo vẫn chưa được xác định đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Vì vậy, những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc.

...

2.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

2.4.1 Thận trọng chung

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi đánh giá tình trạng đột biến EGFR ở một bệnh nhân, điều quan trọng là phải chọn được một phương pháp đã được thẩm định tốt và ít sai số để tránh cho ra kết quả dương tính hay âm tính giả.

Những người hút thuốc

Những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm 50-60% giảm phân bố thuốc erlotinib. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc lá 300 mg. Hiệu quả và tính an toàn lâu dài với liều cao hơn liều khởi đầu được khuyến cáo vẫn chưa được xác định đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Vì vậy, những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc.

...

2.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

2.4.1 Thận trọng chung

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi đánh giá tình trạng đột biến EGFR ở một bệnh nhân, điều quan trọng là phải chọn được một phương pháp đã được thẩm định tốt và ít sai số để tránh cho ra kết quả dương tính hay âm tính giả.

Những người hút thuốc

Những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng.

...

Viêm gan, suy gan: Một số trường hợp hiếm gặp bị suy gan (có thể tử vong) đã được báo cáo trong khi dùng Tarceva. Các yếu tố gây nhiều gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời. Vì vậy nên xét nghiệm chức năng gan định kỳ cho những bệnh nhân như vậy. Nên ngưng Tarceva nếu có **thay đổi** nhiều về chức năng gan (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn).

Thủng đường tiêu hóa: Bệnh nhân sử dụng Tarceva bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa, tuy ít khi được quan sát thấy.

Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc chống sinh mạch, corticosteroid, NSAID, và/hoặc hóa trị nhóm taxane, hoặc những người có tiền sử viêm loét dạ dày hoặc bệnh nhân có túi thừa, là những bệnh nhân có nguy cơ cao. Tarceva nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa (xem phần Tác dụng không mong muốn).

...

...

Viêm gan, suy gan: Vài trường hợp hiếm gặp bị suy gan (bao gồm tử vong) đã được báo cáo trong quá trình sử dụng Tarceva. Các biến số gây nhiều bao gồm bệnh gan mắc từ trước hoặc các thuốc gây độc cho gan được dùng đồng thời. Do đó, ở những bệnh nhân này xét nghiệm định kỳ chức năng gan cần được canh nhắc. Cần ngưng Tarceva nếu chức năng gan rối loạn nặng. **Không khuyến cáo** dùng Tarceva cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng.

Thủng đường tiêu hóa: Bệnh nhân sử dụng Tarceva bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa, tuy ít khi được quan sát thấy (**bao gồm** một số trường hợp dẫn đến tử vong).

Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc chống sinh mạch, corticosteroid, NSAID, và/hoặc hóa trị nhóm taxane, hoặc những người có tiền sử viêm loét dạ dày hoặc bệnh nhân có túi thừa, là những bệnh nhân có nguy cơ cao. Tarceva nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa (xem phần Tác dụng không mong muốn).

...

Các hình thức tương tác khác:

Erlotinib giảm khả năng hòa tan khi pH trên 5. Các thuốc làm thay đổi pH của óng tiêu hóa trên (upper GI tract), như thuốc úc ché bom proton, thuốc đối kháng H2 và thuốc kháng acid, có thể làm thay đổi mức độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Tăng liều Tarceva khi điều trị phối hợp với các loại thuốc này không bù đắp được sự sụt giảm nồng độ của thuốc. Nên tránh kết hợp erlotinib với thuốc úc ché bom proton. Chưa biết tác dụng của việc dung đồng thời erlotinib với thuốc đối kháng H2 và các thuốc kháng acid; tuy nhiên, có thể sẽ làm giảm sinh khả dụng. Do đó, nên tránh dùng đồng thời với các thuốc này (xem phần 2.4.3 Tương tác thuốc). Nếu trong quá trình điều trị với Tarceva cần thiết phải dùng các thuốc kháng acid thì cần uống ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều Tarceva hàng ngày.

Do thuốc có chứa lactose và không nên dùng cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

<p>2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc</p> <p>Erlotinib được chuyển hoá ở gan bởi hệ cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và ít hơn bởi CYP1A2, và CYP1A1 đồng dạng ở phổi. Khả năng tương tác có thể xảy ra với những thuốc được chuyển hoá bởi, hoặc là những thuốc ức chế hoặc kích thích những enzyme này.</p> <p>...</p>	<p>...</p>
<p>Erlotinib và các cơ chất CYP khác</p> <p>Erlotinib được chuyển hoá ở gan bởi hệ cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và ít hơn bởi CYP1A2, và CYP1A1 đồng dạng ở phổi. Khả năng tương tác có thể xảy ra với những thuốc được chuyển hoá bởi, hoặc là những thuốc ức chế hoặc kích thích những enzyme này.</p> <p>...</p> <p>Erlotinib và các thuốc làm thay đổi pH</p> <p>Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hoá trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời Tarceva với omeprazole, một chất úc ché bom proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời Tarceva với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H2, giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với Tarceva nếu có thể. Tăng liều Tarceva khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi Tarceva được dùng một cách solo 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và Cmax chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một thay đổi kháng thụ thể H2 như ranitidine cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một thay đổi kháng thụ thể H2 như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách solo. Bệnh nhân phải uống Tarceva ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đổi kháng thụ thể H2.</p> <p>Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin</p>	<p>...</p> <p>Erlotinib và các thuốc làm thay đổi pH</p> <p>Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hoá trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời Tarceva với omeprazole, một chất úc ché bom proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời Tarceva với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H2, giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với Tarceva nếu có thể. Tăng liều Tarceva khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi Tarceva được dùng một cách solo 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và Cmax chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một thay đổi kháng thụ thể H2 như ranitidine cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một thay đổi kháng thụ thể H2 như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách solo. Bệnh nhân phải uống Tarceva ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đổi kháng thụ thể H2.</p> <p>Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin</p>

	<p>Tăng Ti số chuẩn hoá quốc tế (INR) và các trường hợp chảy máu bao gồm chảy máu dạ dày (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin. Bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin nên được theo dõi một cách thường xuyên để phát hiện bất kỳ sự thay đổi nào về thời gian prothrombin hoặc INR.</p>
	<p>Tarceva dùng chung với nhóm Statin làm tăng nguy cơ hủy cơ bao gồm cả hủy cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.</p>
	<p>Erlotinib và statins</p> <p>Tarceva dùng chung với nhóm Statin làm tăng nguy cơ hủy cơ bao gồm cả hủy cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.</p>
	<p>Erlotinib và người hút thuốc lá</p> <p>Những người hút thuốc lá nên được khuyên ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60%. (Xem các phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).</p>
	<p>Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabine đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabine.</p> <p>...</p>
2.6 Các tác dụng không mong muốn	<p>Erlotinib và Gemcitabine</p> <p>Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabine đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabine.</p> <p>...</p>
2.6 Các tác dụng không mong muốn	<p>Thông báo cho các bác sĩ những tác dụng không mong muốn gấp phải khi sử dụng thuốc</p>

<p>2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng</p> <p>Đánh giá tính an toàn của Tarceva dựa trên các dữ liệu từ hơn 1200 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và hơn 300 bệnh nhân được điều trị Tarceva 100 mg hoặc 150mg kết hợp với gemcitabine.</p> <p>Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của thuốc (ADRs) với Tarceva đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong bảng dưới đây và được dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Các ADRs được liệt kê là những ADRs gấp trong ít nhất 10% số bệnh nhân (trong nhóm Tarceva) và xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva so với nhóm điều trị kết hợp.</p> <p>Tarceva đơn trị liệu</p> <p>Trong một nghiên cứu mù dối ngẫu nhiên (BR.21) được tiến hành ở 17 nước, 731 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thắt bụi ít nhất một phác đồ hóa trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng Tarceva 150mg hoặc giả dược. Thuốc nghiên cứu được uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể chịu nỗi độc tính.</p> <p>Nỗi ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất không kể nguyên nhân. Phàn lợn ở mức độ 1 hoặc 2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Nỗi ban và tiêu chảy mức độ 3/4 xảy ra làn lượt trong 9% và 6% những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva và mỗi tác dụng phụ làm ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân. Càng phải giảm liều vì nỗi ban và tiêu chảy, làn lượt trong 6% và 1% số bệnh nhân. Ở nghiên cứu B.R.21, trung vị thời gian làm xuất hiện nỗi ban là 8 ngày, và trung vị thời gian làm xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.</p> <p>Các phản ứng ngoại ý xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva hơn ở nhóm dùng giả được trong nghiên cứu then</p>	<p>2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng</p> <p>Đánh giá tính an toàn của Tarceva dựa trên các dữ liệu từ hơn 1200 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và hơn 300 bệnh nhân được điều trị Tarceva 100 mg hoặc 150mg kết hợp với gemcitabine.</p> <p>Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của thuốc (ADRs) với Tarceva đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong bảng dưới đây và được dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Các ADRs được liệt kê là những ADRs gấp trong ít nhất 10% số bệnh nhân (trong nhóm Tarceva) và xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva so với nhóm chứng.</p> <p>Tarceva đơn trị liệu</p> <p>Trong một nghiên cứu mù dối ngẫu nhiên (BR.21) được tiến hành ở 17 nước, 731 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thắt bụi ít nhất một phác đồ hóa trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng Tarceva 150mg hoặc giả dược. Thuốc nghiên cứu được uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể chịu nỗi độc tính.</p> <p>Nỗi ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất không kể nguyên nhân. Phàn lợn ở mức độ 1 hoặc 2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Nỗi ban và tiêu chảy mức độ 3/4 xảy ra làn lượt trong 9% và 6% những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva và mỗi tác dụng phụ làm ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân. Càng phải giảm liều vì nỗi ban và tiêu chảy, làn lượt trong 6% và 1% số bệnh nhân. Ở nghiên cứu B.R.21, trung vị thời gian làm xuất hiện nỗi ban là 8 ngày, và trung vị thời gian làm xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.</p>
---	--

chốt BR.21, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân ở nhóm dùng Tarceva, được tóm tắt theo mức độ NCI-CTC ở **Bảng 1**.

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

...

Trong một, thử nghiệm mù đồi ngẫu nhiên, đối chúng với giả dược giai đoạn III BO18192 được tiến hành trên 889 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các ADRs thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong nghiên cứu BO 18192 là phát ban và tiêu chảy (ở mọi mức độ là 49% và 20% tương ứng), chủ yếu là độ 1/2 và không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy độ 3 xảy ra làn lượt ở 6% và 2% số bệnh nhân. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva làn lượt trong khoảng 1% và <1% bệnh nhân. Tỉ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy làn lượt là ở 8,3% và 3%.

Các ADRs thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong nghiên cứu BO 18192 là phát ban và tiêu chảy (ở mọi mức độ là 49% và 20% tương ứng), chủ yếu là độ 1/2 và không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy độ 3 xảy ra làn lượt ở 6% và 2% số bệnh nhân. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva làn lượt trong khoảng 1% và <1% bệnh nhân. Tỉ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy làn lượt là ở 8,3% và 3%.

Nghiên cứu pha III ngẫu nhiên có đối chứng ML 20650 được tiến hành trên 154 bệnh nhân về sự an toàn của Tarceva khi điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ dạng tuyển với 75 bệnh nhân có đột biến gen EGFR, kết quả không có dấu hiệu an toàn mới được nhận thấy trên nhóm bệnh nhân đột biến.

Các biến cố bất lợi thường gặp nhất ở những bệnh nhân điều trị với Tarceva trong nghiên cứu ML 20650 là phát ban và tiêu chảy (tỉ lệ tương ứng là 80% và

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

...

Trong một, thử nghiệm mù đồi ngẫu nhiên, đối chúng với giả dược giai đoạn III BO18192 được tiến hành trên 889 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các ADRs thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong nghiên cứu BO 18192 là phát ban và tiêu chảy (ở mọi mức độ là 49% và 20% tương ứng), chủ yếu là độ 1/2 và không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy độ 3 xảy ra làn lượt ở 6% và 2% số bệnh nhân. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva làn lượt trong khoảng 1% và <1% bệnh nhân. Tỉ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy làn lượt là ở 8,3% và 3%.

Nghiên cứu pha III ngẫu nhiên có đối chứng ML 20650 được tiến hành trên 154 bệnh nhân về sự an toàn của Tarceva khi điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ dạng tuyển với 75 bệnh nhân có đột biến gen EGFR, kết quả không có dấu hiệu an toàn mới được nhận thấy trên nhóm bệnh nhân đột biến.

Các biến cố bất lợi thường gặp nhất ở những bệnh nhân điều trị với Tarceva trong nghiên cứu ML 20650 là phát ban và tiêu chảy (tỉ lệ tương ứng là 80% và

57% cho mọi mức độ), đa phần là độ nặng $\frac{1}{2}$ và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy mức độ 3 xảy ra với tỉ lệ tương ứng là 9% và 4%. Không ghi nhận phát ban và tiêu chảy mức độ 4. Biến cố phát ban và tiêu chảy dẫn đến ngưng điều trị bằng Tarceva chỉ xảy ra ở 1% số bệnh nhân. Thay đổi liều (giảm đoạn và giảm) do phát ban và tiêu chảy là cần thiết ở 11% và 7% số bệnh nhân.

Tarceva kết hợp với hóa trị liệu

Các biến cố bất lợi liệt kê ở bảng dưới đây dựa trên dữ liệu từ nhóm bệnh nhân điều trị bằng erlotinib trong thử nghiệm PA.3, với 259 bệnh nhân ung thư tụy được điều trị với Tarceva 100 mg và gemcitabine so với 256 bệnh nhân trong nhóm được điều trị với giả dược và gemcitabine.

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trong nghiên cứu then chốt PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tụy dùng Tarceva 100mg cùng với gemcitabine là mệt mỏi, nỗi nổi ban và tiêu chảy. Trong nhóm Tarceva phối hợp với gemcitabine, nỗi nổi ban và tiêu chảy độ 3/4 đều được ghi nhận ở 5% số bệnh nhân. Thời gian trung vị để xuất hiện nỗi nổi ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Mỗi phản ứng nỗi mẩn và tiêu chảy đều khiến phải giảm liều ở 2% số bệnh nhân, và phải ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân dùng Tarceva phối hợp với gemcitabine.

Nhóm bệnh nhân dùng Tarceva 150mg phối hợp với gemcitabine (23 bệnh nhân) có tỉ lệ một số phản ứng ngoại ý đặc trưng cho nhóm thuốc cao hơn trong đó có nỗi nổi ban và đòi hỏi phải giảm liều thường xuyên hơn hoặc ngừng điều trị.

Tác dụng ngoại ý xuất hiện thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabine so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabine trong nghiên cứu then chốt PA.3, và ở ít nhất 10% số

Nhóm bệnh nhân dùng Tarceva 150mg phối hợp với gemcitabine (23 bệnh nhân) có tỉ lệ một số phản ứng ngoại ý đặc trưng cho nhóm thuốc cao hơn trong đó có nỗi nổi ban và đòi hỏi phải giảm liều thường xuyên hơn hoặc ngừng điều trị.

bệnh nhân dùng Tarceva phối hợp với gemcitabine, được tóm tắt bởi Tiêu chuẩn đặc tính thường gặp của Viện Ung thư Quốc gia (NCI-CTC) ở bảng 2. Các biến cố được liệt kê được đánh giá bởi công ty tài trợ là phản ứng phụ do điều trị Tarceva.

Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabine so với nhóm dùng giả được phối hợp với gemcitabine trong nghiên cứu theo chốt PA.3, và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva phối hợp với gemcitabine

...

Các ghi nhận khác (dựa vào số liệu từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng)

Đánh giá độ an toàn của Tarceva dựa vào số liệu từ hơn 800 bệnh nhân được điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và trên hơn 300 bệnh nhân dùng Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng Tarceva 150mg đơn trị và Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

Các thuật ngữ sau được dùng để xếp các tác dụng ngoại ý bởi tần suất xuất hiện: rất thường gặp ($> 1/10$, $< 1/10$); thường gặp ($> 1/100$, $< 1/100$, $< 1/1000$); hiếm gặp ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); rất hiếm ($< 1/10\ 000$) bao gồm các báo cáo đơn lẻ.

Các tác dụng phụ rất phổ biến được trình bày trong Bảng 1 và 2, các biến cố ở các tần suất khác được tóm tắt dưới đây.

Các rối loạn đường tiêu hóa:

Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra $\geq 10\%$ và nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabine so với nhóm dùng giả được phối hợp với gemcitabine trong nghiên cứu PA.3

...

Thông tin thêm về các biến cố bất lợi được quan tâm đặc biệt

Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng Tarceva 150mg đơn trị và Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

Các thuật ngữ sau được dùng để xếp các tác dụng ngoại ý bởi tần suất xuất hiện: rất thường gặp ($> 1/10$, $< 1/10$); thường gặp ($> 1/100$, $< 1/100$, $< 1/1000$); hiếm gặp ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); rất hiếm ($< 1/10\ 000$) bao gồm các báo cáo đơn lẻ.

Các tác dụng phụ rất phổ biến được trình bày trong Bảng 1 và 2, các biến cố ở các tần suất khác được tóm tắt dưới đây.

Các rối loạn đường tiêu hóa:

Sud

	<p>Thủng đường tiêu hóa được ghi nhận là không thường gặp (với tỉ lệ ít hơn 1% số bệnh nhân) khi sử dụng Tarceva, trong đó một số trường hợp dẫn đến tử vong (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng).</p> <p>Các trường hợp chảy máu đường tiêu hóa được ghi nhận thường xuyên (bao gồm một số trường hợp tử vong), một vài trường hợp dùng cùng với warfarin (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc), và một vài trường hợp dùng cùng với NSAIDs.</p> <p><i>Các rối loạn gan mật:</i></p> <p>...</p>
2.6.2 Sau khi thuốc được lưu hành	<p><i>Các rối loạn da và mó dưới da:</i></p> <p>Các thay đổi khác về tóc và móng, đa phần không nghiêm trọng, đã được ghi nhận xảy ra không thường xuyên từ giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, vd: rậm lông, thay đổi lông mị/lông mày, viêm quanh móng, móng đòn dễ bong.</p> <p><i>Các rối loạn gan mật:</i></p> <p>...</p>
2.6.2 Sau khi thuốc được lưu hành	<p><i>Các rối loạn da và mó dưới da:</i></p> <p>Các thay đổi khác về tóc và móng, đa phần không nghiêm trọng, đã được ghi nhận xảy ra không thường xuyên từ giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, vd: rậm lông, thay đổi lông mị/lông mày, viêm quanh móng, móng đòn dễ bong.</p> <p><i>Các trường hợp viêm màng bồ đào được báo cáo từ quá trình giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.</i></p> <p>...</p>
3 HIỆU QUẢ VÀ CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC	<p>...</p>
3.1 Các đặc tính được lực học	<p>3 HIỆU QUẢ VÀ CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC</p> <p>3.1 Các đặc tính được lực học</p> <p>3.1.1 Cơ chế tác dụng</p> <p>Erlotinib úc chế mạnh sự phosphoryl hoá nội tế bào của HER1/EGFR. HER1/EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và những tế bào ung thư. Trong những mô hình phi lâm sàng, sự úc chế EGFR</p>

tế bào ung thư. Trong những mô hình phi lâm sàng, sự úc chế EGFR phosphotyrosine gây kìm hãm và/hoặc gây chết tế bào.

3.1.2 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Tarseva được dùng đơn chất):

Điều trị bước một cho bệnh nhân có EGFR đột biến
Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Tarseva được dùng đơn chất):

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có EGFR đột biến hoạt hóa đã được chứng minh trong một thử nghiệm giai đoạn III ngẫu nhiên nhân da trắng NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB và IV) chưa được điều trị hóa trị hoặc các liệu pháp chống khối u hệ thống trước đó và có biểu hiện đột biến EGFR phần tyrosin kinase (đột biến điểm theo kiểu mảng) đoạn exon 19 hoặc thay thế tại exon 21. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc hóa trị 2 thuốc có platinum. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), phân tích tạm thời trước thử nghiệm đã được tiến hành ($n=153$, tỷ số nguy cơ (HR) = 0,42, KTC 95%, 0,27 đến 0,64; $p<0,0001$ cho nhóm Tarceva ($n=77$) so với nhóm hóa trị ($n=76$)). Kết quả cho thấy giảm 58% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong. Ghi nhận nhóm Tarceva so với nhóm hóa trị, trung vị PFS tương ứng là 9,4 và 5,2 tháng, tỷ lệ đáp ứng (ORR) là 54,5% và 10,5%. Kết quả PFS đã được xác nhận bởi một kiểm tra độc lập với trung vị PFS là 10,4 tháng cho nhóm Tarceva so với 5,4 tháng của nhóm hóa trị (HR=0,47, KTC 95%, 0,27 đến 0,78; $p=0,003$). Dữ liệu thời gian sống chung là chưa đầy đủ khi tiến hành phân tích tạm thời (HR = 0,80, KTC 95%, 0,47 đến 1,37, $p = 0,4170$).

- Thông tin thêm từ các dữ liệu đã được công bố

Một nghiên cứu tiền cứu tiến hành trên 113 bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến EGFR phần TK được điều trị bước một với Tarceva, cho thấy trung vị PFS là 14 tháng (KTC 95%, 9,7 đến 18,3 tháng) và sống chung là 28,0 tháng (KTC 95%, 22,7 đến 33 tháng).

Một phân tích gộp của các dữ liệu đã công bố từ bệnh nhân NSCLC cho thấy rằng các bệnh nhân có khối u có các đột biến hoạt hóa EGFR và điều trị bước một với Tarceva ($n = 70$, 12,5 tháng, KTC 95%, 10,6-16,0) đã có trung vị PFS dài hơn so với những người tiếp nhận hóa trị ($n = 359$, 6,0 tháng, KTC 95%, 5,4-6,7).

Điều trị duy trì bước một

...

Điều trị duy trì bước một
Lợi ích từ PFS chuyển thành thời gian sống chung trên lâm sàng và thông kê

(kết quả phụ HR=0,81, xem bảng 4).

Bảng 4 Hiệu quả của Nghiên cứu BO18192, thời gian sống chung
(nhóm ITT)

Tỷ số Nguy hại (KTC 95%)	Tarceva 150mg (N = 438)	Giá được (N = 451)	Giá trị p
0,81 (0,70 đến 0,95)			P = 0,0088
Trung vị Sống chung	12,0 tháng	11,0 tháng	

Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đồi, ngẫu nhiên (BR.21)...

...

Lưu hành vào tháng 03 năm 2009

...

Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đồi, ngẫu nhiên (BR.21)...

...

Lưu hành vào tháng 07 năm 2013

...



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số 21/QLD / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng
dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày 04 tháng 11 năm 2016

Kính gửi: F.Hoffmann-La Roche Ltd.
Địa chỉ: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Switzerland.

Ngày 27.7.2016, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị đề ngày 23.7.2016 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận 1156/TĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với 02 thuốc sau:

1. Tarceva, số đăng ký: VN-17940-14.
2. Tarceva, số đăng ký: VN-17941-14.

Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hóa của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu các thuốc trên với tờ hướng dẫn sử dụng cũ của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Noi nhận:

- Nhu trên;
- Lưu: VT, ĐKT (DH).

KT/CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



BẢNG LIỆT KÊ CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (PI) CỦA TARCEVA 150MG (NGUỒN Ý)

- **Màu đỏ:** nội dung thêm vào
 - **Màu xanh:** nội dung bỏ đi
 - **Màu vàng:** nội dung sửa đổi

PI đã được duyệt	PI mới
<p>1.2 Dạng trình bày</p> <p>Tarceva viên nén bao phim 150mg</p> <p>Viên nén bao phim có màu trắng cho đến vàng nhạt, tròn, hai mặt lồi, màu nhuộm chữ in trên viên thuốc tuỳ theo hàm lượng viên thuốc.</p> <p>Hoặc viên nén bao phim có màu trắng cho đến vàng nhạt, tròn, hai mặt lồi, với hình khắc ‘T150’ khắc trên viên thuốc.</p>	<p>1.2 Dạng trình bày</p> <p>Viên nén bao phim</p>
<p>1.5 Thành phần định tính và định lượng</p> <p>Hoạt chất chính: erlotinib hydrochloride</p> <p>Một viên nén bao phim có chứa erlotinib hydrochlorid, tương ứng với 150mg erlotinib.</p> <p>Thành phần tá dược</p> <p>Lõi thuốc</p> <p>Lactose monohydrat phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật</p> <p>Cellulose vi tinh thể phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật</p>	<p>1.5 Thành phần định tính và định lượng</p> <p>Hoạt chất chính: erlotinib hydrochloride</p> <p>Một viên nén bao phim có chứa erlotinib hydrochlorid, tương ứng với 150mg erlotinib.</p> <p>Tá dược: Lactose monohydrate, Cellulose vi tinh thể, Natri starch glycolat, Natri laurilsulfat, Magiê stearate, Hydroxypropyl cellulose, Titan dioxide, Polyethylene glycol, Hydroxypropyl methylcellulose.</p>

<p>BỘ Y TẾ</p> <p>CỤC QUẢN LÝ Dược</p> <p>DÃ PHÈ DUYỆT</p>
<p>DB/BS ngày <u>04</u> tháng <u>11</u> năm <u>2013</u></p> <p>(theo công văn số <u>213-QĐ</u>)</p> <p>(QLD-ĐK)</p>

Natri starch glycolat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
Natri laurilsulfat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
Magiê stearat	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
Bao thuốc		
Hydroxypropyl cellulose	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
Titan dioxide	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
Marcogol 400	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
Hydroxypropyl methylcellulose	phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật	
2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt	2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt	
Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).	Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).	
Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).	Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).	
<u>Suy gan:</u> Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Việc sử dụng Tarceva ở những bệnh	<u>Suy gan:</u> Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Việc sử dụng Tarceva ở những bệnh	

nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm 50-60% giảm phân bố thuốc erlotinib. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc là 300 mg. **Hiệu quả và tính an toàn lâu dài với liều cao hơn liều khởi đầu được khuyến cáo vẫn chưa được xác định** đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Vì vậy, những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc.

bị suy gan nặng không được khuyến cáo.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva **trong các chỉ định đã được duyệt** chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm giảm phân bố thuốc erlotinib 50-60%. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc là 300 mg. **Liều 300 mg đã không cho thấy hiệu quả được tăng lên ở điều trị bước hai sau khi điều trị hóa trị thất bại so với liều khuyến cáo 150 mg** đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Vì vậy, những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc.

2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng

...

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

	Erlotinib N=485			Giả dược N=242		
Mức độ dựa theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng ngoại ý nào	99	40	22	96	36	22
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng						
Nhiễm trùng*	24	4	0	15	2	0
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng						
Biếng ăn	52	8	1	38	5	<1
Các rối loạn mắt						
Viêm kết mạc	12	<1	0	2	<1	0
Viêm kết giác mạc khô	12	0	0	3	0	0

2.6.2 Các thử nghiệm lâm sàng

...

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

	Tarceva N=485			Giả dược N=242		
Mức độ dựa theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng ngoại ý nào	99	40	22	96	36	22
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng						
Nhiễm trùng*	24	4	0	15	2	0
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng						
Biếng ăn	52	8	1	38	5	<1
Các rối loạn mắt						
Viêm kết mạc	12	<1	0	2	<1	0
Viêm kết giác mạc khô	12	0	0	3	0	0

<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>							<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Khó thở	41	17	11	35	15	11	Khó thở	41	17	11	35	15	11
Ho	33	4	0	29	2	0	Ho	33	4	0	29	2	0
<i>Các rối loạn tiêu hoá</i>							<i>Các rối loạn tiêu hoá</i>						
Tiêu chảy	54	6	<1	18	<1	0	Tiêu chảy	54	6	<1	18	<1	0
Buồn nôn	33	3	0	24	2	0	Buồn nôn	33	3	0	24	2	0
Nôn	23	2	<1	19	2	0	Nôn	23	2	<1	19	2	0
Viêm dạ dày	17	<1	0	3	0	0	Viêm dạ dày	17	<1	0	3	0	0
Đau bụng	11	2	<1	7	1	<1	Đau bụng	11	2	<1	7	1	<1
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>							<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>						
Nổi ban	75	8	<1	17	0	0	Nổi ban	75	8	<1	17	0	0
Ngứa	13	<1	0	5	0	0	Ngứa	13	<1	0	5	0	0
Da khô	12	0	0	4	0	0	Da khô	12	0	0	4	0	0
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng noi tiêm</i>							<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng noi tiêm</i>						
Mệt mỏi	52	14	4	45	16	4	Mệt mỏi	52	14	4	45	16	4
...							...						
Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra ≥10% và nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabin so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin trong nghiên cứu PA.3							Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra ≥10% và nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabin so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin trong nghiên cứu PA.3						

	Erlotinib N=261			Giả dược N=260				Tarceva N=261			Giả dược N=260						
Mức độ phân theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ phân theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ phân theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%	Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%	Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%
Tổng số bệnh nhân có bất kỳ một tác dụng ngoại ý nào	99	48	22	97	48	16	Tổng số bệnh nhân có bất kỳ một tác dụng ngoại ý nào	99	48	22	97	48	16	Tổng số bệnh nhân có bất kỳ một tác dụng ngoại ý nào	99	48	22
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	31	3	<1	24	6	<1	Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	31	3	<1	24	6	<1	Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	31	3	<1
Nhiễm trùng*							Nhiễm trùng*							Nhiễm trùng*			
Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	39	2	0	29	<1	0	Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	39	2	0	29	<1	0	Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	39	2	0
Giảm cân							Giảm cân							Giảm cân			
Các rối loạn về tâm thần							Các rối loạn về tâm thần							Các rối loạn về tâm thần			
Trầm cảm	19	2	0	14	<1	0	Trầm cảm	19	2	0	14	<1	0	Trầm cảm	19	2	0
Các rối loạn hệ thần kinh							Các rối loạn hệ thần kinh							Các rối loạn hệ thần kinh			
Đau đầu	15	<1	0	10	0	0	Đau đầu	15	<1	0	10	0	0	Đau đầu	15	<1	0
Bệnh thần kinh	13	1	<1	10	<1	0	Bệnh thần kinh	13	1	<1	10	<1	0	Bệnh thần kinh	13	1	<1
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	16	0	0	11	0	0	Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	16	0	0	11	0	0	Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	16	0	0
Ho							Ho							Ho			

Các rối loạn đường tiêu hoá						
Tiêu chảy	48	5	<1	36	2	0
Viêm dạ dày	22	<1	0	12	0	0
Khó tiêu	17	<1	0	13	<1	0
Đầy bụng	13	0	0	9	<1	0
Các rối loạn da và mô dưới da						
	69	5	0	30	1	0
Nỗi ban	14	0	0	11	0	0
Rụng tóc						
Các rối loạn toàn thân và tình trạng nôn tým						
Sốt	36	3	0	30	4	0
Mệt mỏi	73	14	2	70	13	2
Run	12	0	0	9	0	0

Các rối loạn đường tiêu hoá						
Tiêu chảy	48	5	<1	36	2	0
Viêm dạ dày	22	<1	0	12	0	0
Khó tiêu	17	<1	0	13	<1	0
Đầy bụng	13	0	0	9	<1	0
Các rối loạn da và mô dưới da						
	69	5	0	30	1	0
Nỗi ban	14	0	0	11	0	0
Rụng tóc						
Các rối loạn toàn thân và tình trạng nôn tým						
Sốt	36	3	0	30	4	0
Mệt mỏi	73	14	2	70	13	2
Run	12	0	0	9	0	0

...

3.1.2 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Tarceva được dùng đơn chất):

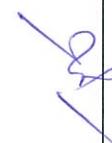
...

3.1.3 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Tarceva được dùng đơn chất):

...

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên pha III (MO22162, CURRENTS) so sánh hai liều Tarceva (300 mg so với 150 mg) ở những người đang hút thuốc (trung bình 38 gói/năm) bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn đang điều trị bước hai sau khi điều trị hóa trị thất bại, liều 300 mg Tarceva được chứng minh không có lợi ích về thời gian sống không bệnh tiến triển

<p>Ung thư tụy (Tarceva được dùng đồng thời với gemcitabine)</p> <p>...</p>	<p>(PFS) hơn liều khuyến cáo (tương ứng 7,00 tuần so với 6,86 tuần). Các bệnh nhân trong nghiên cứu này không được tuyển chọn dựa trên tình trạng đột biến EGFR.</p> <p>Ung thư tụy (Tarceva được dùng đồng thời với gemcitabine)</p> <p>...</p>
<p>4. CÁC ĐẶC TÍNH DUỢC HỌC</p> <p>4.1 Bảo quản</p> <p>Tính ổn định</p> <p>Không nên dùng Tarceva sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp.</p> <p>Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.</p> <p>Chú ý đặc biệt khi bảo quản</p> <p>Không có yêu cầu đặc biệt nào cho bảo quản</p> <p>4.2 Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng</p> <p>Không có yêu cầu đặc biệt nào</p>	<p>4. CÁC ĐẶC TÍNH DUỢC HỌC</p> <p>4.1 Bảo quản</p>  <p>Không nên dùng Tarceva sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp.</p> <p>Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.</p> <p>4.2 Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng, xử lý và vứt bỏ</p> <p>Việc xử lý các loại thuốc hết hạn/không sử dụng</p> <p>Nên giảm thiểu thải bỏ dược phẩm ra môi trường. Không nên xử lý thuốc qua nước thải và cần tránh vứt bỏ qua con đường rác thải sinh hoạt. Sử dụng "hệ thống thu gom" đã được thiết lập, nếu có ở địa phương của bạn.</p> <p>Tính tương ky</p> <p>Không áp dụng.</p>

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số 15038 / QLD-ĐK
V/v cập nhật nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 25 tháng 9 năm 2017

Kính gửi: F.Hoffmann-La Roche Ltd..
Địa chỉ: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Switzerland.

Tiếp theo công văn số 23732/QLD-ĐK ngày 06/12/2016 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 21/04/2017 và các tài liệu bổ sung có liên quan của công ty (số tiếp nhận 192/BSTDNN) về việc cập nhật nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được cập nhật nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc:

1. Tarceva, số đăng ký: VN-17940-14.
2. Tarceva, số đăng ký: VN-17941-14.

Cụ thể:

Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với tờ hướng dẫn sử dụng cũ của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (V).

KT/CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



BẢNG LIỆT KÊ CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (PI) CỦA TARCEVA 150MG (NGUỒN Ý)

- Màu đỏ: nội dung thêm vào
- Màu xanh: nội dung bớt đi
- Màu vàng: nội dung sửa đổi

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DÃ PHÊ DUYỆT

TĐ/BS ngày 25 tháng 9 năm 2017
(theo công văn 1503/QLD-DK)

PI đã được duyệt	PI mới đề nghị
<p>2.1 Chỉ định điều trị:</p> <p>Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:</p> <p>Tarceva được chỉ định để điều trị bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR.</p> <p>Tarceva được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn ổn định sau 4 chu kỳ hóa trị liệu bước một chuẩn sử dụng dẫn chất platin.</p> <p>Tarceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hoá trị liệu trước đó.</p> <p>Lợi ích sống thêm và các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng khác không được chứng minh trên bệnh nhân không có đột biến EGFR tại khối u.</p> <p>Ung thư tụy:</p> <p>Tarceva phối hợp với gemcitabine được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không cắt bỏ được hoặc di căn.</p> <p>...</p>	<p>2.1 Chỉ định điều trị:</p> <p>Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:</p> <p>Tarceva được chỉ định để điều trị bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR.</p> <p>Tarceva được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR và có bệnh ổn định sau khi điều trị bằng hóa trị liệu.</p> <p>Tarceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hoá trị liệu trước đó.</p> <p>Lợi ích sống thêm và các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng khác không được chứng minh trên bệnh nhân không có đột biến EGFR tại khối u.</p> <p>Ung thư tụy:</p> <p>Tarceva phối hợp với gemcitabine được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không cắt bỏ được hoặc di căn.</p> <p>...</p>



<p>2.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p> <p>2.4.1 Thận trọng chung</p> <p><i>Những người hút thuốc</i></p> <p>Những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng.</p> <p>...</p>	<p>2.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p> <p>2.4.1 Thận trọng chung</p> <p><i>Những người hút thuốc</i></p> <p>Những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng.</p> <p>...</p>
<p>2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc</p> <p>...</p> <p><i>Erlotinib và statins</i></p> <p>Tarceva dùng chung với nhóm Statin làm tăng nguy cơ huyễn cơ bao gồm cả huyễn cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.</p> <p><i>Erlotinib và người hút thuốc lá</i></p> <p>Những người hút thuốc lá nên được khuyên ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60% (xem các phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).</p> <p><i>Erlotinib và Gemcitabine</i></p> <p>Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabin đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabin.</p>	<p>2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc</p> <p>...</p> <p><i>Erlotinib và statins</i></p> <p>Tarceva dùng chung với nhóm Statin làm tăng nguy cơ huyễn cơ bao gồm cả huyễn cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.</p> <p><i>Erlotinib và người hút thuốc lá</i></p> <p>Những người hút thuốc lá nên được khuyên ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60% (xem các phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).</p> <p><i>Erlotinib và Gemcitabine</i></p> <p>Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabin đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabin.</p> <p><i>Erlotinib và thuốc ức chế P-glycoprotein</i></p> <p>Erlotinib là một cơ chất cho sự vận chuyển chất hoạt động P-glycoprotein. Dùng đồng thời thuốc ức chế Pgp, ví dụ cyclosporin và verapamil, có thể làm thay đổi sự</p>

	<p>phân bố và / hoặc thải trừ erlotinib . Hậu quả của sự tương tác này đối với các ví dụ là độc tính thần kinh trung ương chưa được thiết lập. Cần thận trọng trong những tình huống như vậy.</p> <p><i>Erlotinib và Carboplatin/Paclitaxel</i></p> <p>Erlotinib làm tăng nồng độ platinum. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sử dụng đồng thời erlotinib với carboplatin và paclitaxel làm tăng tổng sinh khả dụng của platinum AUC₀₋₄₈ 10,6%. Mặc dù mang ý nghĩa thống kê, tầm quan trọng của sự khác biệt này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Trong thực hành lâm sàng, có thể có các yếu tố cộng hưởng dẫn tới việc tăng sự phơi nhiễm với carboplatin như suy thận. Không có tác dụng đáng kể của carboplatin hoặc paclitaxel trên dược động học của erlotinib.</p> <p><i>Erlotinib và capecitabine</i></p> <p>Capecitabine có thể làm tăng nồng độ erlotinib. Khi erlotinib được dùng kết hợp với capecitabine, đã có một sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về sinh khả dụng AUC của erlotinib và tăng đường biên giới nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương C_{max} khi so sánh với các giá trị quan sát được trong một nghiên cứu khác trong đó erlotinib được cho là tác nhân duy nhất. Không có tác dụng đáng kể của erlotinib trên dược động học của capecitabine.</p> <p><i>Erlotinib và các chất ức chế proteasome</i></p> <p>Do cơ chế hoạt động, các chất ức chế proteasome bao gồm bortezomib có thể dự kiến sẽ ảnh hưởng đến hiệu lực của các thuốc ức chế EGFR bao gồm erlotinib. Ảnh hưởng như vậy được chứng minh bởi các dữ liệu lâm sàng hạn chế và các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy sự giáng hóa EGFR qua proteasome.</p>
<p>2.6 Các tác dụng không mong muốn</p> <p>Thông báo cho các bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc</p> <p>2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng</p> <p>...</p>	<p>2.6 Các tác dụng không mong muốn</p> <p>Thông báo cho các bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc</p> <p>2.6.2 Các thử nghiệm lâm sàng</p> <p>...</p>

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

...

Trong **một** thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược giai đoạn III BO18192 được tiến hành trên **889** bệnh nhân bị NSCLC **tiến triển**, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các **ADRs** thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong nghiên cứu BO 18192 là phát ban và tiêu chảy (**ở mọi mức độ là 49% và 20% tương ứng**), **chủ yếu là độ 1/2 và không cần can thiệp**. Phát ban và tiêu chảy độ 3 xảy ra lần lượt **ở 6% và 2% số bệnh nhân**. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva lần lượt trong khoảng 1% và <1% bệnh nhân. Tỉ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy lần lượt là **ở 8,3% và 3%**.

...

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

...

Trong **hai** thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược giai đoạn III BO18192 **và BO25460** được tiến hành trên **tổng số 1532** bệnh nhân bị NSCLC giai đoạn tiến xa, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các **phản ứng không mong muốn** thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong **các** nghiên cứu BO 18192 **và BO25460** là phát ban và tiêu chảy (**xem bảng 2**). Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo **trong hai nghiên cứu này**. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva lần lượt là khoảng 1% và <1% **tổng số** bệnh nhân, **trong nghiên cứu BO18192**, **trong khi không có bệnh nhân nào phải ngừng dùng thuốc do phát ban và tiêu chảy trong nghiên cứu BO25460**. Tỉ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy lần lượt là **8,3% và 3% trong nghiên cứu BO18192** **và tỉ lệ này là 5,6% và 2,8% trong nghiên cứu BO25460**.

Bảng 2 **Bảng phản ứng ngoại ý đối với các phản ứng ngoại ý hay xảy ra nhất trong nghiên cứu BO18192 (SATURN) và các nghiên cứu BO25460 (IUNO)**

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
MedDRA	Tarceva	Placebo	Tarceva	Placebo

Thuật ngữ hay dùng	n=433	n=445	n=322	n=319
	%	%	%	%
<i>Phát ban, mọi mức độ</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Mức độ 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Tiêu chảy, mọi mức độ</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Mức độ 3	1,8	0	2,5	0,3

*Phân tích về an toàn đối với nhóm nghiên cứu

...

3.1.2 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhô (Tarceva được dùng đơn chất):

Điều trị bước một cho bệnh nhân có EGFR đột biến

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có EGFR đột biến hoạt hóa đã được chứng minh trong một thử nghiệm giai đoạn III ngẫu nhiên nhãn mờ (ML20650 EURTAC). Nghiên cứu này được tiến hành trên các bệnh nhân da trắng NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB và IV) chưa được điều trị hóa trị hoặc các liệu pháp chống khối u hệ thống trước đó và có biểu hiện đột biến EGFR phần tyrosin kinase (đột biến điểm theo kiểu mất đoạn đoạn tại exon 19 hoặc thay thế tại exon 21. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc hóa trị 2 thuốc có platinum. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), phân tích tạm thời trước thử nghiệm đã được tiến hành (n=153, tỷ số nguy cơ (HR) = 0,42, KTC 95%,

3.1.3 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhô (Tarceva được dùng đơn chất):

Điều trị bước một cho bệnh nhân có EGFR đột biến hoạt hóa

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có EGFR đột biến hoạt hóa đã được chứng minh trong một thử nghiệm giai đoạn III ngẫu nhiên nhãn mờ (ML20650 EURTAC). Nghiên cứu này được tiến hành trên các bệnh nhân da trắng NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB và IV) chưa được điều trị hóa trị hoặc các liệu pháp chống khối u hệ thống trước đó và có biểu hiện đột biến EGFR phần tyrosin kinase (đột biến điểm theo kiểu mất đoạn đoạn tại exon 19 hoặc thay thế tại exon 21. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc hóa trị 2 thuốc có platinum. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), phân tích tạm thời trước thử nghiệm đã được tiến hành (n=153, tỷ số nguy cơ (HR) = 0,42, KTC 95%, 0,27 đến 0,64;

0,27 đến 0,64; $p<0,0001$ cho nhóm Tarceva ($n=77$) so với nhóm hóa trị ($n=76$). Kết quả cho thấy giảm 58% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong. Ghi nhận nhóm Tarceva so với nhóm hóa trị, trung vị PFS tương ứng là 9,4 và 5,2 tháng, tỷ lệ đáp ứng (ORR) là 54,5% và 10,5%. Kết quả PFS đã được xác nhận bởi một kiểm tra độc lập với trung vị PFS là 10,4 tháng cho nhóm Tarceva so với 5,4 tháng của nhóm hóa trị ($HR=0,47$, KTC 95%, 0,27 đến 0,78; $p=0,003$). Dữ liệu thời gian sống chung là chưa đầy đủ khi tiến hành phân tích tạm thời ($HR = 0,80$, KTC 95%, 0,47 đến 1,37, $p = 0,4170$).

- Thông tin thêm từ các dữ liệu đã được công bố

Một nghiên cứu tiền cứu tiền hành trên 113 bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến EGFR phần TK được điều trị bước một với Tarceva, cho thấy trung vị PFS là 14 tháng (KTC 95%, 9,7 đến 18,3 tháng) và sống chung là 28,0 tháng (KTC 95%, 22,7 đến 33 tháng).

Một phân tích gộp của các dữ liệu đã công bố từ bệnh nhân NSCLC cho thấy rằng các bệnh nhân có khối u có các đột biến hoạt hóa EGFR và điều trị bước một với Tarceva ($n = 70$, 12,5 tháng, KTC 95%, 10,6-16,0) đã có trung vị PFS dài hơn so với những người tiếp nhận hóa trị ($n = 359$, 6,0 tháng, KTC 95%, 5,4-6,7).

Điều trị duy trì bước một

$p<0,0001$ cho nhóm Tarceva ($n=77$) so với nhóm hóa trị ($n=76$). Kết quả cho thấy giảm 58% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong. Ghi nhận nhóm Tarceva so với nhóm hóa trị, trung vị PFS tương ứng là 9,4 và 5,2 tháng, tỷ lệ đáp ứng (ORR) là 54,5% và 10,5%. Kết quả PFS đã được xác nhận bởi một kiểm tra độc lập với trung vị PFS là 10,4 tháng cho nhóm Tarceva so với 5,4 tháng của nhóm hóa trị ($HR=0,47$, KTC 95%, 0,27 đến 0,78; $p=0,003$). Dữ liệu thời gian sống chung là chưa đầy đủ khi tiến hành phân tích tạm thời ($HR = 0,80$, KTC 95%, 0,47 đến 1,37, $p = 0,4170$).

Trong một phân tích cập nhật khi 62% số bệnh nhân đã có dữ liệu về OS, tỷ suất nguy cơ tử vong là 0,93 (95 % CI, 0,64 đến 1,36, $p=0,7149$). Một tỷ lệ lớn bệnh nhân chuyển nhóm điều trị đã được quan sát thấy, có 82% số bệnh nhân trong nhóm sử dụng hóa trị đã dùng một chất ức chế men EGFR tyrosine kinase và chỉ trừ 2 bệnh nhân là sau đó không sử dụng Tarceva. Trong phân tích cập nhật, kết quả về PFS vẫn nhất quán với kết quả của phân tích gian kỳ. Trung vị PFS được nghiên cứu viên lượng giá lần lượt là 10,4 và 5,1 tháng cho nhóm dùng Tarceva và hóa trị ($HR = 0,34$, 95 % CI, 0,23 đến 0,49, $p<0,0001$).

- Thông tin thêm từ các dữ liệu đã được công bố

Một nghiên cứu tiền cứu tiền hành trên 113 bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến EGFR phần TK được điều trị bước một với Tarceva, cho thấy trung vị PFS là 14 tháng (KTC 95%, 9,7 đến 18,3 tháng) và sống chung là 28,0 tháng (KTC 95%, 22,7 đến 33 tháng).

Một phân tích gộp của các dữ liệu đã công bố từ bệnh nhân NSCLC cho thấy rằng các bệnh nhân có khối u có các đột biến hoạt hóa EGFR và điều trị bước một với Tarceva ($n = 70$, 12,5 tháng, KTC 95%, 10,6-16,0) đã có trung vị PFS dài hơn so với những người tiếp nhận hóa trị ($n = 359$, 6,0 tháng, KTC 95%, 5,4-6,7).

Điều trị duy trì sau bước một

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị duy trì NSCLC đã được chứng minh trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có so sánh với giả dược (BO18192). Nghiên cứu này được tiến hành ở 889 bệnh nhân với NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, những bệnh nhân này không bị tiến triển trong khi điều trị 4 chu kỳ hóa trị 2 thuốc có platinum. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong tất cả các bệnh nhân và những bệnh nhân có bướu dương tính với xét nghiệm hoá mô miễn dịch EGFR. Các đặc điểm dân số và bệnh lý ban đầu được cân bằng giữa hai nhánh điều trị.

Bảng 3 cho thấy các kết quả phân tích PFS chính trong dân số theo chủ định điều trị (ITT). Phân tích PFS chính trong tất cả các bệnh nhân cho tỷ số nguy hại đối với PFS trong nhóm Tarceva so với nhóm dùng giả dược là 0,71 và PFS trung bình là 22,4 tuần ở nhóm Tarceva so với 16,0 tuần ở nhóm giả dược.

Bảng 3 Hiệu quả của Nghiên cứu BO18192 (nhóm ITT)

	Tarceva 150mg (N = 438)	Giả dược (N = 451)	Giá trị p
Tỷ số Nguy hại (KTC 95%)	0,71 (0,62 đến 0,82)		P < 0,0001 
PFS trung vị	12,3 tuần	11,1 tuần	
PFS trung bình (giới hạn)	22,4 tuần (0,1 đến 84,3 tuần)	16,0 tuần (0,1 đến 88,1 tuần)	
Tỷ lệ PFS 6 tháng	25%	15%	

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị duy trì NSCLC đã được chứng minh trong một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên có so sánh với giả dược (BO18192). Nghiên cứu này được tiến hành ở 889 bệnh nhân với NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, những bệnh nhân này không bị tiến triển sau khi điều trị 4 chu kỳ hóa trị 2 thuốc có platinum. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển trong tất cả các bệnh nhân và những bệnh nhân có bướu dương tính với xét nghiệm hoá mô miễn dịch EGFR. Các đặc điểm dân số và bệnh lý ban đầu được cân bằng giữa hai nhánh điều trị.

Trong nghiên cứu BO18192 (SATURN) này, toàn bộ dân số nghiên cứu cho thấy là có lợi ích về kết cuộc chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) ($HR = 0,71$ $p < 0,0001$) và kết cuộc phụ là thời gian sống toàn bộ ($HR = 0,81$ $p = 0,0088$). Tuy nhiên, lợi ích lớn nhất được quan sát thấy trong một phân tích thăm dò xác định trước ở bệnh nhân có đột biến hoạt hóa EGFR ($n = 49$) là lợi ích đáng kể về PFS ($HR = 0,10$, 95% CI, 0,04-0,25; $p < 0,0001$) và về thời gian sống còn toàn bộ ($HR = 0,83$, 95% CI, 0,34-2,02). 67% bệnh nhân dùng giả dược trong phân nhóm có đột biến EGFR hoạt hóa được điều trị bước hai hoặc các bước tiếp theo với EGFR-TKIs. Ở những bệnh nhân có EGFR bình thường ($n = 388$), các chỉ số nguy cơ của PFS là 0,78 (95% CI, 0,63-0,96; $p = 0,0185$) và của sống còn toàn bộ là 0,77 (95% CI, 0,61-0,97; $p = 0,0243$).

Nghiên cứu BO25460 (IUNO) được tiến hành ở 643 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có khối u không chứa một đột biến EGFR hoạt hóa (xóa đoạn exon 19 hoặc đột biến exon 21 L858R) và bệnh không tiến triển sau 4 chu kỳ hóa trị có sử dụng dẫn chất có chứa platinum.

Mục tiêu của nghiên cứu này là so sánh sống còn toàn bộ của điều trị bước

Tỷ lệ kiểm soát bệnh (CR, PR, SD>12 tuần)	40,8%	27,4%	P < 0,0001
Một phân tích chính khác về PFS trên bệnh nhân có hóa mô miễn dịch EGFR bướu dương tính cũng cho kết quả tương tự, với tỷ số nguy hại là 0,69 (KTC 95% 0,58-0,82) ($p < 0,0001$). Thời gian PFS trung bình là 22,8 tuần ở nhóm Tarceva (giới hạn từ 0,1-78,9 tuần) so với 16,2 tuần ở nhóm giả dược (từ 0,1-88,1 tuần). Tỷ lệ bệnh nhân không bị tiến triển tại thời điểm 6 tháng lần lượt là 27% và 16%.			một với erlotinib so với erlotinib được dung tại thời điểm bệnh tiến triển. Nghiên cứu không đáp ứng tiêu chí chính của nó. Sống còn toàn bộ của Tarceva trong điều trị duy trì bước một đã không vượt trội so với Tarceva trong điều trị bước hai ở các bệnh nhân có các khối u không chứa một đột biến EGFR hoạt hóa ($HR = 1,02, 95\% CI, 0,85$ đến $1,22, p=0,82$). Các tiêu chí phụ của PFS đã cho thấy không có sự khác biệt giữa Tarceva và giả dược trong điều trị duy trì ($HR = 0,94, 95\% CI, 0,80$ đến $1,11; p = 0,48$).
<p>Hiệu quả được thể hiện nhất quán trên các phân nhóm dựa trên các yếu tố phân tầng và lâm sàng. Lợi ích cũng đã được quan sát thấy trên các phân nhóm có đặc tính sinh học không bị ảnh hưởng bởi IHC EGFR, FISH EGFR, EGFR đột biến hoặc tình trạng đột biến K-ras. Nếu như tình trạng đột biến EGFR có thể xác định nhóm bệnh nhân được lợi ích nhiều nhất ($HR = 0,09$), những đột biến này không phải là một điều kiện tiên quyết để điều trị có hiệu quả, do lợi ích cũng được ghi nhận ở bệnh nhân có EGFR loại tự nhiên ($HR = 0,81$). Phân tích chất lượng cuộc sống không ghi nhận tác dụng bất lợi khi dùng erlotinib so với giả dược.</p> <p>Lợi ích từ PFS chuyển thành thời gian sống chung trên lâm sàng và thống kê (kết quả phụ $HR=0,81$, xem bảng 4).</p>			Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu BO25460 (IUNO), sử dụng Tarceva không được khuyến cáo cho điều trị duy trì bước một ở bệnh nhân không có đột biến hoạt hóa EGFR.

	(N = 438)	(N = 451)	
Tỷ số Nguy hại (KTC 95%)	0,81 (0,70 đến 0,95)	P = 0,0088	
Trung vị Sóng chung	12,0 tháng	11,0 tháng	

Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21). ...

...



Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21). ...

...